



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA İNFLAMATUVAR  
BELİRTEÇLERLE KALP HIZI DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Özlem KARACA

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2011



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA İNFLAMATUVAR  
BELİRTİLERLE KALP HIZI DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Özlem KARACA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

BURSA - 2011

## Ç İNDEK İLER

Özet	...õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ .	ii
İngilizce Özet	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	iii
Giriş	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	1
Gereç ve Yöntem	.....	28
Bulgular	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	30
Tartışma ve Sonuç	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	38
Kaynaklar	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	45
Ekler	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	55
Teşekkür	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	57
Özgeçmiř	õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ õ	58

## ÖZET

Koroner arter hastalığı inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilip takibinde çeşitli inflamatuvar markerların kullanılması araştırmaya devam etmektedir. Bu çalışmada stabil koroner arter hastalarında inflamatuvar markerlardan yüksek duyarlılık serum reaktif protein (hsCRP) ve serum amiloid A (SAA)nın önemli bir mortalite ve morbidite öngördürücüsü olarak kabul edilen kalp hastalığında ilişkili kişileri araştırdık.

Çalışmaya son 6 ay içerisinde angina olmayan 50 stabil koroner arter hastası alındı. Diyabeti olanlar, sigara içicileri, malign hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, infeksiyöz ve romatizmal hastalıklar gibi inflamatuvar belirteçleri de taşıyabilecek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VK), tansiyon arteriyel ve nabız ölçümleri ve kardiyak muayeneleri yapıldı. Kan glukoz, HbA1c, kolesterol, SAA ve hsCRP değerleri ölçüldü. Ritim Holter kayıtları alındı. Holter kayıtlarından LF, HF, LF/HF, VLF, SDANN, SDNN, RMSSD, PNN50 değerleri karşılaştırılmaya tabi tutuldu.

hsCRP ve SAA düzeyleri ile yaş, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. hsCRP ile SDNN, LF ve VLF parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon saptandı. (p değerleri sırasıyla 0,028, 0,040, 0,032) bu ters korelasyon özellikle hsCRP düzeyleri 0,3-0,6 mg/dl olan hasta grubunda daha belirgindi. Bununla birlikte RMSSD, PNN50, SDANN oranları ile hsCRP arasında ise anlamlı olmayan ters korelasyon gözlemlendi. SAA değerleri ile SDNN, RMSSD, PNN50, LF, VLF ve SDANN parametreleri arasında ters korelasyon gözlemlendi; ancak bu korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aterosklerozda rol alan inflamatuvar hadiseler bir şekilde kalbin otonom sinir sistemini ve dolayısıyla kalp hastalığında ilişkili kişileri etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** koroner arter hastalığı, kalp hastalığında ilişkili kişileri, inflamatuvar markerlar.

## SUMMARY

### **Relationship Between Inflammatory Markers and Heart Rate Variability in Patients with Stable Coronary Artery Disease**

Coronary artery disease is accepted as an inflammatory process so that utility of variety of inflammatory markers in the follow up is still investigated. The relationship between hsCRP and serum amyloid A(SAA), that are inflammatory markers, and heart rate variability, which is accepted as an important predictor of mortality and morbidity, in stable coronary artery disease patients was investigated in this study.

Study includes 50 stable coronary artery disease patients who did not suffer angina in the last six months. Smokers, patients with diabetes mellitus, malign diseases, chronic renal failure and infectious or rheumatological diseases that can affect inflammatory markers were excluded from the study. Weight, height, body mass index, blood pressure and pulse of the patients was measured and cardiovascular examination was applied to all of them. Blood levels of glucose, Hba1c, cholesterol, serum amyloid A and hsCRP was measured. Rhythm Holter recordings of patients were taken. From Holter recordings, LF, HF, LF/HF, VLF, SDANN, SDNN, RMSSD, PNN50 values of patients were compared with each other.

No significant relationship between SAA, hsCRP levels and age, HDL cholesterol, LDL cholesterol, body mass index was detected. statistically significant reverse correlation was detected between hsCRP and SDNN, LF and VLF parameters (consecutive p values 0,028, 0,040, 0,032). This reverse correlation was more prominent in the group of patients with hsCRP values of 0,3-0,6 mg/dl. Also istatistically insignificant reverse correlation was detected between RMSSD, PNN50, SDANN ratios and hsCRP. Reverse correlation between SDNN, RMSSD, PNN50, LF, VLF and SDANN parameters and SAA was detected but this correlation was also istatistically insignificant.

Inflammatory process that play role in the atherosclerosis affect the heart rate variability and the autonomic nervous system.

**Key words:** coronary artery disease, heart rate variability, inflammatory markers.

## G R

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri de içeren intimal plaklara bağılı olarak koroner arterlerde ilerleyici ateroskleroz olup bu sürecin kliniğe yansmasıyla birlikte de koroner arter hastalığı meydana gelmektedir. Bu sürecin bir dizi inflamatuvar olaylar sonucunda geliştiği günümüzde kabul edilmektedir. Ateroskleroz öncelikle arter duvarındaki muhtemel bir hasara cevaben lipidler ve inflamatuvar hücrelerin birikmesiyle başlar.

Aterosklerozun inflamatuvar bir olay olduğunu anlaması üzerine bilim adamları tarafından hangi inflamatuvar mediatörlerin hangi amaçlarda rol oynadığı, bunlardan yola çıkarak yeni tedavi seçenekleri bulunup bulunamayacağı veya çeşitli inflamatuvar markırlardan hastalığın takibinde, risk ve prognoz belirlemede faydalanıp faydalanamayacağı hususunda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Özellikle prognoz tayininde rolü olup olmadığı anlaşılabilmesi için CRP, interleükinler, tümör nekrozis faktörü (TNF) alfa gibi çeşitli inflamatuvar markırlar üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Üzerinde çok sayıda çalışma yapılan CRP'nin sağlıklı popülasyonda dahi ileriye yönelik kardiyovasküler riski belirlemede anlamlı olduğu gösterilmiştir. CRP'den daha yakın zamanda gündeme gelmiş olan ve üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış olan bir diğer marker serum amiloid A (SAA)'dır. SAA çok sensitif bir akut faz reaktanı olup lipid metabolizmasındaki rolünün anlamasıyla koroner ateroskleroz ile ne derecede ilişkili olduğu sorusu akıllara gelmiştir. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda SAA seviyelerinin akut koroner sendromlarda belirgin olarak yüksekliği gözlenmiştir; ancak stabil koroner arter hastalığındaki seviyesi, bunların takibinde ve risk belirlemede kullanıp kullanılmayacağı halen netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda stabil koroner arter hastalığında hsCRP ve SAA değerlerini kalp hastalığı de ikenli i (KHD) ile karşılaştırarak aralarında nasıl bir ilişki olduğunu gözlemlemeyi amaçladık. KHD kalbin otonom sistemini

yansıtılmakta olup koroner arter hastalarında belli ölçüde etkilenmektedir. Bu hastalarda sempatik ve parasempatik dengenin bozulması sonucunda KHD'de azalma gözlenmektedir. Akut dönemlerde KHD'deki azalma daha belirgin iken ilerleyen dönemlerde düzelme olsa da hiçbir zaman normale dönmediği kabul edilmektedir. KHD'deki azalma kalbin otonom sistemindeki bozulmayla yansıtılmadan KHD'de ciddi azalma olan hastaların aritmi, ani kardiyak ölüm gibi istenmeyen sonuçlara daha açık olacağı hipotezi yapılan çalışmalarla da büyük ölçüde doğrulanmıştır.

Sonuç olarak bu söylenebilir ki; gerek KHD gerekse de inflamatuvar markörler hasta takibinde kullanılarak riskli hastalar önceden belirlenebilir, tedavide daha agresif yaklaşım uygulanabilir ve yine bu parametreler tedavinin takibinde de kullanılabilir.

## **I. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri**

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve mükümler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Koroner arterler mükümler arter olup diğer mükümler arterlere göre daha az düz kas hücreleri içerirler ve geni yayılma kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçları karşılamak için buna cevap olarak damar çapını otonom regülasyonla artırıp azaltabilmektedir. Koroner arterler iyi gelişmiş, üç tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur. Intima; iç katmanda endotel, dışta ise internal elastik lamina tarafından sınırlandırılır. Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır. Adventisya ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır. Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanlarıyla doğrudan temas halinde bulunan tabakadır. Yaşam boyunca travmaya maruz kalır, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstrasellüler matriks gömülü tek katlı hücre tabakasıdır. Intimanın iç yüzeyini döşeyen ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstrasellüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden



olu ur. Bu matriks damar düz kaslar<sup>2</sup> taraf<sup>2</sup>ndan üretilir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalar<sup>2</sup>nda da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III için trombin<sup>2</sup> ba lanarak, onu inaktif hale getirmesini sa lar. Ayr<sup>2</sup>ca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin<sup>2</sup> ba lanarak protein S ve C<sub>6</sub>yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir. Trombüs olu maya ba lad<sup>2</sup> ında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmalar<sup>2</sup> aç<sup>2</sup> a ç<sup>2</sup>kart<sup>2</sup>rlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmin aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tan<sup>2</sup>mlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kan<sup>2</sup> ak<sup>2</sup> kanl<sup>2</sup> ın devamlı<sup>2</sup> ın sa lar. Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince olu turulan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakad<sup>2</sup>r. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan ak<sup>2</sup>m<sup>2</sup>n<sup>2</sup> düzenlemektir. Di er bir fonksiyonu da yukar<sup>2</sup>da belirtilen ekstrasellüler matriks proteinlerini üretmektir. Adventisya; gev ek konnektif dokudan meydana gelir ve arterlerin en d<sup>2</sup> tabakas<sup>2</sup>n<sup>2</sup> olu turur. Fibroelastik doku, vasa vasorum ve sinir dokusunu içerir.

## II. Koroner Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre d<sup>2</sup> 2 maddeleri de i ik oranlarda içeren intimal plaklara ba l<sup>2</sup> olarak meydana gelen, ilerleyici arteryel darl<sup>2</sup>k ve t<sup>2</sup>kanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmas<sup>2</sup>na yol açan hastal<sup>2</sup> a ateroskleroz denir (1). Ateroskleroz geli imi çocukluk ya lardan itibaren ba lar, erken dönemde damar duvar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> tam t<sup>2</sup>kamad<sup>2</sup> 2 için bulgu vermez. Klinik bulgular plak iyice geli ti i zaman erkeklerde dördüncü kad<sup>2</sup>nlarda be inci dekattan sonra ba lar. Ateroskleroz damarlar<sup>2</sup> düzenli olarak tutmaz. Fokal bir hastal<sup>2</sup>kt<sup>2</sup>r. Plak terimi otopside aort yüzeyini kapsayan nokta ekindeki lezyonlar<sup>2</sup> tarifleyen patologlar taraf<sup>2</sup>ndan kullanı<sup>2</sup>m<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. Aterosklerozun hastal<sup>2</sup>k süreci, primer olarak arter duvar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> intima tabakas<sup>2</sup> lipidler ve inflamatuvar hücreler

tarafından infiltre olur ve de i ken derecede fibrozis ba lar. Bunlar aterosklerozun k smen duvar tamirine yan t olarak geli ti ini d ü ündürmektedir. Arteryel travma mediyal dü z kas hücrelerinin, intima içine göç eden fibroblasta benzer tamir hücrelerine modülasyonunu içeren bir iyile me reaksiyonu ba latır. Bu hücreler intimada proliferere olarak ekstrasellüler matriks olu tururlar. Sadece intima tabakas 2 de il aterosklerotik süreçten damar duvar 2 n 2 n di er tabakalar 2 da etkilenir. Plaklar 2 n arkas 2 ndaki medya tabakas 2 nda atrofi ile beraber dü z kas hücre kayb 2 vard 2 r. Medial atrofi sonucu arter dilate olur.

### **III. Ateroskleroz ve nflamasyon:**

Günümüzde aterosklerozun okside LDL, hipertansiyon, sigara gibi genetik, metabolik ve çevresel hasarlara yan t olarak geli en kronik inflamatuvar bir hastal k oldu u kabul edilmekte ve koroner aterosklerozun do uraca 2 klinik sonuçlar aç 2 s 2 ndan lümen daralmas 2 n 2 n derecesinden ziyade inflamasyonun iddetinin daha önemli oldu u ileri sürülmektedir (2, 3). Gerek yeni ba lam 2 aterosklerotik lezyonlarda gerekse ilerlemi plaklarda çe itli inflamasyon hücrelerinin yan 2 s 2 ra aktive olmu CD4 ve CD8 (doku farklıla ma gruplar 2 ) T lenfositlerine ve bu lenfositler üzerinde s 2 n 2 f II doku grubu antijenlerine rastlanm 2 tır (4). Bu bulgu ateroskleroz etyolojisinde immun bir yan t 2 n olabilece ini d ü ündürmektedir. Normal endotel hücreleri lökositlerin yap 2 mas 2 na dirençlidir. Ancak inflamasyon ba lad 2 2 nda endotel hücrelerinin yüzeyinde selektin ailesinden olan moleküllerin ekspresyonu artar. Bu moleküller monositlerin endotel hücrelerine yap 2 mas 2 na yard 2 mc 2 olur (5, 6). Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, interlökin-1 beta ve tümör nekrozis faktör alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri ayr 2 ca IL-6 ya yan t olarak CRP, okside LDL ve CD40/CD40 ligandlar 2 ile uyar 2 r. Endotel hücre yüzeyine yap 2 an monositler intima tabakas 2 na geçerler ve makrofaja dönü ürlenir. SR-A, CD36 ve okside reseptör-1 gibi çöp toplay 2 c 2 reseptörleri exprese eden makrofajlar modifiye lipoproteinleri içerisine al 2 r (7, 8). Böylece aterosklerotik lezyonlar 2 n erken formu olan lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerden

olu an ya l<sup>2</sup> çizgiler olu ur. Ya l<sup>2</sup> çizgiler endüstrile mi toplumlarda gençlerin ve genç eri kinlerin ço unda mevcuttur (2). Geli en ateroma içerisinde köpük hücreleri proinflamatuvar sitokinleri salgılamaya ba lar. Bu sitokinler lökosit yap<sup>2</sup> mas<sup>2</sup> için kemotaktik uyarıyı devam ettirir ve makrofaj ço alması uyarır. Bununla birlikte aterom olu umuna katkıda bulunan yalnızca makrofaj de ildir. T hücre dendritik hücreler ve mast hücreleri de aterom olu umuna katkıda bulunur. VCAM-1 gibi adezyon molekülleri T hücrelerinin intimaya geçi ini hızlandırır. Intimaya geçen T hücreleri okside LDL gibi antijenler aracılı ile makrofaj aktivitesini etkileyebilen sitokinler salgılamaya ba lar. Sonuçta doku faktör (DF), matriks metaloproteinazlar ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artarak inflamatuvar yanıtın devamlı olmasına neden olur. Mast hücreleri degranüle olarak tümör TNF alfa, heparin ve serin proteaz açığa çıkarır. Risk faktörlerinin uyarılması endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun devam etmesi ile aterom ya l<sup>2</sup> çizgilerden daha kompleks lezyonlara do ru ilerler. Ya l<sup>2</sup> çizgilerin daha kompleks lezyonlara ilerlemesi düz kas hücrelerinin intimaya göç etmesi, ço alması ve kollajen sentezlenmesi ile olur. Endotel ve düz kas hücreleri makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) üreterek makrofajların ya l<sup>2</sup> çizgiler üzerinde ço almasına neden olur. Aterogenezi M-CSF'in önemi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. M-CSF olmayan veya defektif olan farelerin kolesterolden zengin diyet ile beslenmesine rağmen belirgin bir şekilde aterosklerotik lezyon geli mi az oldu u bulunmu tur (6, 9). Aktive olmu T hücreleri, disfonksiyone endotel hücreleri ve köpük hücrelerinden salgılan sitokinler (MCP-1, IL-1, TNF alfa, fibroblast growth faktör (FGF) , transforming büyüme faktörü beta) aracılı ile düz kas hücreleri göç etmeye ve ço almaya ba lar (10). Düz kas hücreleri çok miktarda kollajeni de içeren hücre d<sup>2</sup> matriks proteinleri salgılar. Böylece intimal hiperpazi olu ur. n inflamatuvar hücreler birikmeye devam ederken ya l<sup>2</sup> çizgi de karakteristik yap<sup>2</sup> olan fibröz plaka dönüşür (9, 10). Fibröz plak çok sayıda düz kas hücrelerinin olu turdu u sert ba doku matriksinden olu an bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün derin kısmında makrofaj ve T hücresi tabakası bulunur. Lezyon içerisinde düz kas hücresi ve köpük hücresi ile açığa çıkan hücre d<sup>2</sup>

lipid ve nekrotik birikinti mevcuttur (11). Aktive olmuş T hücrelerinden salınan proinflamatuar interferon gibi sitokinler koruyucu fibröz kapsül için gerekli olan kollajen sentezini azaltır. Okside LDL birikimi makrofaj ve düz kaslara toksik etki göstererek nekrotik kor olu umuna neden olabilir. Düz kas hücre ölümü ile kollajen sentezi azalır ve fibröz kapsül inceler. Böylece plak daha rüptüre olmaya ve akut trombotik komplikasyon gelişimine katkı yapar (11, 12). Disfonksiyone endotelde nitrik oksit ve prostasiklin üretimi azalır ve fibröz kapsüldeki mikro kanallar nedeniyle köpük hücrelerinin sentezledi i doku faktörü dola ımındaki hücrelerle temas etti inden trombosit aktivasyonu artar. nflamatuvar i lemlerin devam etmesiyle aterosklerotik plak büyür ve histopatolojik olarak daha karma ık hale gelir. Endotel hücrelerinin yüzeyel erozyonu sonucu alttaki kollajen ve von Willebrand faktörün dola ımındaki hücrelerle temas etmesi ile trombosit aktivasyonu ve adezyonu ba lar. Küçük trombüsler organize olabilir ve plak içerisine alınabilir. Fibröz kapsüldeki derin çatlaklar veya yırtıklar olu tu unda yüksek derecede trombojenik olan lipid çekirdek kan akımına temas eder (6). Aterosklerotik plak içerisinde yeniden damarlanma ile olu an mikro damarların rüptüre olmas ve kanamas ile de plak çapı artabilir. Mikro damar aterosklerotik lezyon makrofajlar ve di er inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan FGF ve vasküler endotelial büyüme faktörü aracılı ile olu ur. Aterosklerotik lezyon içerisindeki trombüs inflamatuvar i lemleri daha da hızlandırır. Trombin olu umu düz kas ço almasını ve göç etmesini uyarır (6). nflamasyonun devam etmesiyle aterosklerotik plak içerisine monosit ve T lenfosit geçi i devam eder. Kararsız pla ın omuz kısmında T hücre infiltrasyonu ve makrofaj birikimi gözlenir. Lökositler fibröz kapsülün incelmesine neden olan matriks metalloproteinaz, kollegenaz ve elastaz salgılar. Hassas plak içerisinde düz kas hücreleri apoptozise uğradığından göreceli olarak daha azdır ve apoptozis nedeni ile hücre içi içerik açığa çıkar. Bu nedenle lipid, matriks metalloproteinaz ve di er proinflamatuar sitokinler lokal olarak artar. Düz kas hücrelerine ek olarak köpük hücrelerinin ölümü ile de plak içerisinde çok miktarda lipid birikir. Hemodinamik stres sonucu hassas olan bu pla ın kırılması trombüs olu umunu tetikler ve akut koroner sendrom olu umuna neden olabilir.

Tüm bunlar 2 2 2 nda inflamatuvar olaylar2n plak histolojisi ve plak rüptürü aç2s2ndan önemli belirleyici oldu u dü ünülmektedir. Bizim çal2 mam2zda inceledi imiz akut faz reaktanlar2ndan hs-CRP ve SAA da aterosklerozda rolü geçen yeni inflamatuvar mediatörler olarak kabul görülmektedir.

#### **IV. Aterosklerotik Koroner Arter Hastal2 İ**

Koroner arter hastal2 2 (KAH), endüstrile mi dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri aras2nda yer almaktadır. Dünya popülasyonunda ölüm nedenleri aras2nda KAH, 45 ya alt2ndakiler için ikinci, 45 ya üstündekiler için ilk s2rada yer alır ve bundan sonraki her 10 ya ta artan önemli bir mortalite, morbidite etkenidir ve prevalans2 gün geçtikçe artmaktadır. T2kay2c2 KAH2 genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plaklar2 ile daralmas2 sonucu ortaya ç2kar. Nadiren konjenital anomaliler, miyokardiyal köprü, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darl2 a neden olan koroner arter hastal2 2 olgular2 görülebilmektedir. KAH alt2nda yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozuklu udur. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, lipid birikmesi ve fibromüsküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak y2rt2lmaya ve ard2ndan p2ht2 olu umuna son derece meyillidir. Hastalarda tek bir bulgu ve semptom yoktur, hatta baz2 hastalar semptomsuz olabilmektedir; ancak genelde gö üs a r2s2 (anjina pectoris) bulunur. Koroner arter hastal2 2n2n önemi, toplumdaki yayg2nl2 2ndan, neden oldu u miyokard infarktüsü kalp yetersizli i, ani kardiyak ölüm ve benzeri sa l2k problemleri ile getirdi i sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümetedir.

##### **IV.A. Epidemiyoloji**

Framingham çal2 mas2, KAH2n klinik yelpazesi ve prognozunu anlamam2zda oldukça faydal2d2r. Çünkü veri toplanmas2 1949 da, daha henüz KAH2nda s2n2rl2 etkin tedavilerin oldu u ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullan2lamad2 2 bir dönemde ba lam2 t2r. KAH2n önemli bir

bölümü, hızlı bir şekilde, açılmamış hastalardan miyokard infarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, tedavi edilebilir, önlenabilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır. ABD'de 2001 yılında KAH, tüm kardiyovasküler ölümlerin %54'ünden sorumludur. KAH, tek başına kadın ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümden birinden fazlası KAH'ya bağlı bulunmuştur). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur (13). Kadınlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjinalarda tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, miyokard infarktüsü geçiren bayanların, genellikle daha fazla risk faktörlerine sahip olmalarından dolayıdır (14). İskemik kalp hastalığı artarak dünya çapında en önde gelen ölüm sebeplerinden biridir ve gelecek yıllarda toplumun giderek yaşlanması, diabetes mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak KAH sıklığı giderek artacaktır (15). Ülkemizde de ateroskleroz ve ileri kili hastalıklar yaygınlaşmaya başladığından diğer ülkelerle benzerdir. TEKHARF çalışmasında erkekin nüfusta KAH'nın %3,8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14'ün üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (16). Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır.

#### **IV.B.Risk Faktörleri**

Aterogenezin başlangıcında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale döndürülebilir. Genellikle, klinik olarak ateroskleroz tanısında, primer tedavi yerine, sekonder tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenemez. Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarındaki rolü belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır. Risk faktörlerinden bazıları tedavi edilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon gibi), bazıları da tedavi edilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve hormonal faktörler gibi). Bazen bir kaçını beraber bulunabilir; metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi. Risk faktörleri, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yapılan üşheli risk faktörleri ölçümlerinin ardından, KAH'nın

ortaya ç2k2 2yla, bu ölçümlerin k2yaslanmas2 esas2na dayan2r (17). Hastal2k tan2s2 konduktan sonra, hastal2 2n geli imi ve prognozuna katk2da bulunan parametreler de risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastal2klar (KVH)da risk faktorlerini ve önemlerini belirlemek üzere, Framingham Study+ (18), The Multiple Risk Factor Intervention Trial+ (MRFIT) (19), The Prospective Cardiovascular Munster+ (PROCAM) (20), Collaborative Trial on Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease+ (21), The Oslo Diet-Heart Study+(22), projeleri gerçekte tirilmi tir.

#### **IV.B.a. Klasik Risk Faktörleri**

##### **1.Ya ve Cinsiyet**

Erkeklerde 45, kad2nlarda 55 ya 2n üstünde olmak, KAH bak2m2ndan risk te kil eder. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kad2nlarda risk artar.

##### **2.Sigara çme**

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazlad2r. Öte yandan akut miyokard infarktüsü riskinin, 3-6 kat daha fazla oldu u bildirilmektedir (23, 24). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Sigaran2n b2rak2lmas2, sa l2kl2 veya miyokard infarktüsü geçirmi hastalarda, ya am süresini uzatmakta ve üç be y2l içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır (24).

##### **3. Aile Öyküsü**

Ailede birinci derece erkek akrabann2n 55, kad2n akrabann2n 65 ya 2ndan

önce miyokard infarktüsü veya ani ölümle kaybedilmesi, bireyde KAH için ba 2ms2z risk meydana getirir (25). Prematüre KVH için, pozitif aile hikayesi risk potansiyeli meydana getirmektedir .

##### **4. Obezite ve Fiziksel naktivite**

Obezite, özellikle gençlerde KAH için önemli bir primer risk faktördür. Vücut kitle indeksi (VK ), 24,9 kg/m2 üzerine ç2kt2kça KAH riski artar. Obezite nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya ç2kabilir. Ayr2ca insülin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk olu turur. Abdominal obezite, insülin direnci ve KAH

beraber görülmektedir. Bel çevresinin kadında 88, erkekte 94 cm'ın altında olması istenir (25). Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır.

### **5. Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci**

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapıda değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (26, 27). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (27). Kadınlarda diyabet, KAH riskini üç kat artırır. Bu risk, genç DM'li hastalarda daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, insülin growth factor-1+ gibi büyüme faktörlerini artırır. Bu büyüme faktörleri hiperglisemi varlığında gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır.

### **6. Hipertansiyon**

Arteriyel sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salınan vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damar zayıflatır. Bu arada, endotelde, yine aterojenik bir madde olan endothelin+ üretimi artar (28). Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasında da indükler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınmasıyla ilişkilidir.

### **7. Dislipidemi**

Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir. Yine LDL kolesterol, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL kolesterol ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL kolesterol, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL kolesterol düzeyleriyle beraber ise, önemli risk meydana getirir. Fakat henüz bu riskin derecesi dökümanente edilememiştir. Serum total



kolesterol (TK) düzeyi arttıkça, KAH riskinin artması kabul edilmektedir. KAH olanlarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl'in altında olması hedeflenir. Ancak sonradan yapılan klinik çalışmalarında LDL kolesterol düzeyi arzu edilen seviyelerde olsa da tek başına HDL kolesterol düzeyinin de risk faktörü olduğu belirtilmektedir (29, 30). Framingham Çalışmalarına göre, TK < 200 mg/dl olanlarda, HDL kolesterol < 40 mg/dl ve HDL kolesterol > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir. Amerika'da KAH olanların %40'unda, Türkiye'de daha da geniş oranda, LDL kolesterolün normal, HDL kolesterolün düşük olduğu yaygınlaşmıştır (31). Hipertrigliserideminin, başlıca bir risk faktörü olduğu üzerinde son zamanlarda daha çok durulmaktadır. Serum trigliseridinin (TG) 250-500 mg/dl seviyelerinde aterosklerotik dislipidemiden söz edilmektedir (25).

#### **IV.B.b. Yeni Risk Faktörleri**

KAH prevalansının ve bazı hastalarda erken yaşta ortaya çıkan KAH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (Hiperhomosisteinemi, Lp(a) yüksekliği, BNP, hsCRP yüksekliği, enfeksiyon, serum SAA yüksekliği, protrombotik faktörler, çözülebilir CD40 Ligand ili kisi gibi) bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazıların modifikasyonu ile KAH'da regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlamıyla bilinmemiştir.

##### **1. Homosistein**

Homosistein metionin metabolizmasının sülfür içeren aminoasit yapısındaki ara ürünüdür. Gözlemsel çalışmalarda hafif artmış homosistein düzeyleri ile KAH ve inme arasında ilişki gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da homosistein düzeyi ile miyokard infarktüsü arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (32, 33). Homosistein endotel toksitesi olarak turarak protrombotik faktörleri aktive eder. Ayrıca hidrojen peroksit olarak turur, oksidatif stres ve okside LDL kolesterol benzeri aterosklerotik maddeleri artırır (34).

##### **2.Lipoprotein (a)**

Lipoprotein (a) apolipoprotein (a) ile LDL kolesterole disülfid bağı ile bağlanmıştır. Birçok vaka kontrol çalışmaları ve retrospektif

çalı malara ra men prospektif çalı malarda bu ili ki tam olarak kanıtlanamamı tır (35-37). Yüksek lipoprotein (a) düzeyinin koroner kalp hastalığı ile ili kisi tam olarak belirlenememesine ra men hem trombojenik hem de antifibrinolitik etkileri oldu una dair veriler mevcuttur. Framingham çalı masında lipoprotein (a) yüksekli inin yüksek LDL veya dü ük HDL ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden oldu u görülürken bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerdeki risk artımından daha az oldu u görülmü tür.

### **3. Fibrinojen**

Fibrinojen bir akut faz reaktanı olup aterosklerozun kronik inflamasyon olmasından nedeni ile aterosklerozda fibrinojende artış beklenir. Artım fibrinojen düzeyi hasar görmüş damar duvarında fibrin depolanmasından artarak koagülasyon sistemini aktive etmesinin yanında ateroskleroz gelişimini de hızlandırabileceği düşünülmektedir (38-40).

### **4. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (hs-CRP)**

C-reaktif protein, pnömokokal hücre duvarının C-Polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır. CRP, 23kDa'dan alt biriminden oluşan pentraksin ailesinden olup, insan do al ba şıklık cevabında rol oynar. Primer olarak IL6'nin kontrolü altında karaciğer hücreleri tarafından salgılanan ancak aterosklerotik intima tarafından da salgılanması gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteçidir. Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve zirve düzeyine 25-50 saat sonra ulaşır (41). hsCRP koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler olayların başlangıç bir göstergesidir (42). Kararlı angina, kararsız anjina ve miyokard infarktüsü olgularında yüksek CRP düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (43-45). Klinik çalı malar hs-CRP'nin sağlığı gösteren ki ileride ileride gelişecek kardiyovasküler hastalıklar için güçlü ve başlangıç bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bundan yola çıkarak CRP'yi son derece düşük konsantrasyonlarda ölçüp erken inflamatuvar yanıtları saptamak ve koroner arter hastalığı klinik öncesi evrelerde tespit etme potansiyelini gündeme gelmiştir (46). CRP klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun

güçlenmesini sağlamak ve miyokardiyumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (47).

CRP'nin klinikte kullanımına gelince; CRP primer korumada riskli grubun tanımlanması amacıyla kullanılabileceği kadınların sağlığına katkıda bulunduğu (Women's Health Study) gösterilmiştir. (48) ABD Hastalık Kontrol Merkezleri ve Amerikan Kalp Derneği (CDC/AHA); <0.1mg/dl düşük risk, 0,1-0,3 mg/dl orta risk, 0,3 mg/dl üstünü yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı kadınlarda ve erkeklerde LDL kolesterol ile birlikte CRP'nin bakılması Framingham risk derecelendirilmesinde ve metabolik sendrom derecelendirilmesinde CRP, LDL kolesterolden daha önemli bir öngördürücü olarak değerlendirilmiştir. LDL <130 mg/dl olup CRP >3 mg/ml olanlar yüksek riskli grubu temsil eder.

Sekonder korumada ise; inflamatuvar belirtilerinin tekrarlayan KAH ve ölüm öngördürücüsü olmasıyla ilgili, kısa dönem, uzun dönem, perkütan koroner girişim (PKG) sonrası risk ve restenoz değerlendirilmesinde birçok çalışmada yapılmıştır. hs-CRP, akut miyokard infarktüsü ve kararsız anginal hastalarda yeni koroner olayların öngördürücüsüdür. hs-CRP, PKG uygulanan hastalarda da koroner olayların önemli bir öngördürücüsüdür. European Concerted Action on Thrombosis (ECAT) çalışması 2121 hastada (>50% kararsız anginal) 2 yıllık takip sonunda CRP >3.6 mg/L olanlarda koroner olaylarda 2 kat artmış risk bulmuştur. FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında 900'den fazla akut koroner sendromlu hastada yapılan 5 ay-48 ay arası takiplerde CRP >10 mg/L olan hastalarda anlamlı olarak artmış mortalite bulmuştur. CAPTURE çalışmasında 447 kararsız anginal hastada bazal CRP değerleri 6 aylık takip sonunda mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edilmiştir. Hs-CRP, akut koroner sendromlarda hastane içi prognozu ve tekrarlayan akut miyokard infarktüsünü troponinden bağımsız olarak öngörmektedir. Çok çalışmada CRP'nin prognostik değeri diğer prognostik belirtilerden bağımsız olarak bulunmuştur. Hastaların risk profilinin değerlendirilmesinde ilk kabulde CRP düzeyleri ölçülmesi bu nedenlerden ötürü faydalı olabilir.

## 5. Serum Amiloid A (SAA)

SAA 11,4-12,5 kilo dalton a 2rl2 2nda dü ük moleküler a 2rl2kl2 gerçek akut faz reaktanlar2ndan biri olup günümüze dek tan2mlanm2 en duyarlı akut faz reaktan2d2r (49). SAA bir alfa1-globulindir ve 104 aminoasitten meydana gelir. Amino ucu kronik infeksiyöz ve iltihabi durumlarda sekonder amiloid birikimlerinin olu turdu u majör doku proteinine (AA) benzedi i için bu isim verilmi tir. SAA ailesi akut faz SAAa2r (A-SAA) ve yap2sal SAAa2r (C-SAA) olmak üzere 2 farklı gurup apolipoproteinden olu ur. nflamasyon s2ras2nda A-SAA konsantrasyonu 1000 kat kadar artarken C-SAA konsantrasyonu minimal derecede etkilenir. Primer olarak karaci erden IL1, IL6 ve TNF alfa2ya yan2t olarak sentezlenir; ancak ekstrahepatik üretim de bildirilmi tir. Adipositler, intestinal hücreler ve kas hücrelerini içeren di er hücre tiplerindeki inflamatuvar uyar2 taraf2ndan da uyar2lır.

Akut faz inflamatuvar yan2tın2n majör bir componentini olu turan proteinlerden biridir. CRP ve SAA yükseklikleri hastal2k göstergesi oldu undan akut faz reaktanlar2 içinde en önemlileridir. CRP2ye benzer ekilde infeksiyon, inflamasyon, hasar veya strese yan2t olarak sentezlenir (50). Bu nedenle SAA, akut inflamatuvar yan2tın duyarlı bir belirtecidir. Bununla birlikte SAAa2n klinik önemi çoktur; ya metabolizmas2 ve transportu, ekstrasellüler matriksi parçalayan enzimlerin uyar2lmas2, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine transportu bilinen görevlerindedir. SAAa2n fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adhezyon ve kemotaksisini artt2rd2 2 bildirilmi tir (51). Ayr2ca makrofajlar2n üzerinde SAAa2n özgül ba lanma bölgeleri oldu una dair kan2tlar vard2r. Akut faz yan2t2 boyunca SAA, plazma HDL kolesterol partikülleri üzerinde predominant apolipoprotein olarak sentezlenir. SAAa2n Apo I ile yer de i tirdi i ve hücreye HDL arac2lı kolesterol giri ini etkiledi i dü ünölmektedir (52, 53). SAAa2n zengin HDL2ler inflamasyon bölgesinde kolestrolün makrofajlara transferini sa larlar (54). HDL ateroskleroza kar 2 koruyucu etkisini, antiinflamatuvar ve antioksidatif fonksiyonlar2 oldu u gibi geri dönü ümlü kolesterol transportuna da katk2da bulunur. Ateroskleroz ve inflamasyon yak2ndan ili kili olup aterosklerotik olay kronik inflamasyon bulgular2 gösterir.

inflamasyon esnasında HDL'in yapısında, metabolizmasında ve seviyelerinde de değişiklikler olur (55,56). Bu değişiklikler HDL'e akut faz HDL+denmektedir. Akut faz HDL'in en önemli içeriği yüksek SAA'dır ki akut faz HDL'in ana apolipoproteini haline gelebilir. Akut faz HDL normal HDL'den daha büyüktür ve tipik olarak kolesterol esterlerinden fakirdir; ancak esterle zengin kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asitlerinden zengindir. Akut faz HDL'de SAA belirgin olarak artarken Apo-A1 içeriği azalmıştır. Normal HDL antioksidatif ve antiinflamatuar etkiler gösterirken akut fazdaki HDL'in prooksidatif özellikleri vardır (57). LDL'nin oksidasyonunu da artırmaktadır (58). Bu gözlem koroner arter hastalarında artmış konsantrasyonlarda olması açıklayabilir. SAA, CRP'ye göre daha dinamik ve daha hızlı yanıt oluştuğundan nedeni ile hastalık aktivitesini daha iyi yansıtabilir ve CRP'den daha farklı akut faz yanıtını temsil edebilir (50, 59, 60).

SAA'nın bildirilen 2 immünolojik fonksiyonu vardır. Birincisi; A-SAA, doku hasarı sonrasında onarımda önemli olan kolajenaz, stromelin, matriks metaloproteinazlar 2 ve 3 gibi enzimleri indükler (50). İkincisi; in-vitro çalışmaları A-SAA'nın monositler, PNL'ler, mast hücreleri ve T lenfositler gibi immün hücreler için kemoatraktan olarak rol oynadığını kanıtlamıştır ve SAA'nın proinflamatuar sitokinleri indüklediğini bildirmiştir (61-62). A-SAA'nın T hücre- makrofaj etkileşimini ve yardımcı T hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek antijenlere karşı in-vitro immün yanıtı baskıladığını bildirmiştir. Yani A-SAA lenfositlerin güçlü bir inhibitörüdür. A-SAA'nın farelerdeki IL1 ve TNF'ye bağlı olarak inhibe ettiğini görülmesi üzerine SAA ve immünoregülatör sitokinler arasında geri besleme ilişkisi olduğu düşünülmüştür (63). SAA trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir. A-SAA nötrofillere bağlanarak oksidasyonu inhibe eder ve böylece oksidatif doku hasarını önlemede rol oynar. SAA için hayatı tehdit edici olaylarda koruyucu bir rolü olduğu söylenebilir (49).

SAA'nın yaşları 2 ile 70 arasında değişen kişilerde ortalama konsantrasyonu 2,5 mg/l'in altındadır. Üst güvenlik sınırı ise 15mg/l'dir. Yaş artışı ile de değişiklik saptanmamıştır.

Ya l<sup>2</sup> hastalarda prognostik belirteç olarak CRP ve SAA'nın ara t<sup>2</sup>rd<sup>2</sup> bir çal<sup>2</sup> mada, CRP ve SAA'daki yüksekliklerin korele bir ekilde kötü prognoz göstergesi oldu u gösterilmi tir. Ba langıç SAA düzeyinin CRP düzeyine oran<sup>2</sup> enfeksiyonu olan olgularda 2,2; sadece inflamasyonu olan olgularda 1,6 bulunmu tur (64).

## **V. Kalp Hızı De i kenli i**

Kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> de i kenli i (KHD) zaman içerisindeki sinüs h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>ndaki sıklık de i iklikler olarak tan<sup>2</sup>mlanmaktadır. Di er bir ifade ile ortalama kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> çevresindeki kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> dalgalanmalar<sup>2</sup>dır. Fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere ba l<sup>2</sup> olarak kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>nda otonom tonusla ili klili de i iklikler olmaktadır. Sempatik- parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD de kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. KHD'nin daha çok yerle mi kullan<sup>2</sup>m<sup>2</sup> MI sonrası riskin de erlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin erken tan<sup>2</sup>s<sup>2</sup>dır. KHD'de global bir azalma akut infarktüs sonrası olgularda kardiyak ve özellikle de aritmiye ba l<sup>2</sup> mortalitenin ba 2ms<sup>2</sup>z bir göstergesidir. KHD kardiyovasküler alanda tan<sup>2</sup> koymakta, riski belirlemede tedaviyi yönlendirmede ve ilaçlar<sup>2</sup>n etkinli ini takipte invaziv olmayan bir metod olarak kullanılması için ara t<sup>2</sup>rmalar sürmektedir. Ayrıca sempatikovagal etiyoloji öne sürülen uzun QT sendromu gibi çe itli hastalıklar<sup>2</sup>n, baz<sup>2</sup> primer nörolojik hastalıklar<sup>2</sup>n (Parkinson, multiple skleroz gibi) ve DM gibi sekonder otonom bozukluklar<sup>2</sup>n erken tan<sup>2</sup>s<sup>2</sup>nda progresyon ve tedavi etkinli ini de erlendirmede KHD'den faydalanılabilece i dü ünülmektedir (65, 66).

### **V.I. Kalp Hızı De i kenli inin Fizyolojisi**

Normal sinüs ritmindeki sa lık<sup>2</sup> bireylerde kalp vurular<sup>2</sup> arasındaki aralıklar<sup>2</sup> sürekli olarak de i mesi normal bir fizyolojik olaydır. Temelde kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>ndaki bu periyodik dalgalanmalar<sup>2</sup> olu turan solunum, termoregülasyon ve birtakım baroreflaks mekanizmalardır (65, 67). Kalpte otomatisite intrinsek olarak p<sup>2</sup>acemaker+dokulara ba l<sup>2</sup> olsa da kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> ve ritim otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>na parasempatik etki nervus vagus

arac<sup>2</sup> ile asetil-kolin (Ach) salg<sup>2</sup> ile olur. Bu salg<sup>2</sup>ya muskarinik Ach reseptörleri, hücre membran<sup>2</sup>nda K<sup>+</sup> iletimini art<sup>2</sup>arak yan<sup>2</sup>t verirler. Kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>na sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin arac<sup>2</sup> ile olur. Beta reseptör uyar<sup>2</sup>m<sup>2</sup> ile de c-AMP ba<sup>2</sup>ml<sup>2</sup> olarak ba<sup>2</sup>layan membran fosforilasyonu yava diyastolik depolarizasyonun akselerasyonunu sa<sup>2</sup>lar (68).

Kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> de i kenli inin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadiyen ritmi olmas<sup>2</sup>ndandır. Kısa frekanslı KHD (0.1 Hz) kardiyak sempatik sinir uyar<sup>2</sup> ç<sup>2</sup>k<sup>2</sup> h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n yan<sup>2</sup>nda çok say<sup>2</sup>da nöral refleks , kardiyak adrenerjik reseptör duyarlı<sup>2</sup> , postsinaptik i aret transdüksiyonu ve elektrokimyasal e lemeyi de kapsayan çe itli etmenlere ba<sup>2</sup>lıdır (68).

Vagal afferent stimülasyon refleks olarak vagal efferent eksitasyon ve sempatik efferent aktivitenin inhibisyonuna yol açar. Efferent vagal aktivite aynı zamanda kardiyak afferent sempatik sistemin tonik dizginleyici etkisi alt<sup>2</sup>ndadır. Sino-atriyal (SA) nodla ili kili efferent sempatetik ve vagal aktiviteler her kardiyak siklusa senkronudur. Bu senkronizasyon santral olarak vazomotor ve respiratuvar merkezler ile arteriyal bas<sup>2</sup>nç ve solunum hareketleri ile etkile en periferik merkezler tarafından düzenlenir. Bu etkiler efferent nöral uyar<sup>2</sup> ile ritmik dalgalanmalar do<sup>2</sup>ururlar. Bu da kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli dalgalanmalara yol açar (65-68).

## **V.II. Kalp Hizi De i kenli inin Ölçülmesi**

Ölçümde ilk basamak yüzey EKGde ölçülen ard<sup>2</sup> k R dalgalar<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n izlenmesidir. Aslında SA nod uyar<sup>2</sup>s<sup>2</sup>n<sup>2</sup> asıl yan<sup>2</sup>tan P dalgalar<sup>2</sup> olmas<sup>2</sup>na rağmen EKG de R dalgalar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> saptamak daha kolay oldu undan R dalgalar<sup>2</sup> KHD analizlerinde kullanılmaktadır. RR intervallerini belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. EKG kayıtlar<sup>2</sup> yapıldıktan sonra özel bilgisayarlar arac<sup>2</sup> ile istatistiksel metodların da yardımı ile KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. R dalgalar<sup>2</sup> kullanıld<sup>2</sup> ndan erken vuru gibi anormal dalgalar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> kayıttan ç<sup>2</sup>karılmalar<sup>2</sup> gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalar<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n %85'den fazla normal R dalgas<sup>2</sup> ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (66). Tek ölçüm kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> de i kenli ini tanımlamada

yeterli de ildir. Farklı metodlar bir arada kullanmak birbirini tamamlayan veri sa ladı ından KHD ve bunun prognostik de erini belirlemede daha faydalıdır.

KHD ölçümü genellikle Holter monitörizasyonu sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır (66).

#### **V.II.a. Kalp hızı de ikenli ölçüm metodları:**

KHD ölçümü iki ana yöntemle yapılır.

##### **1. Zaman ölçümleri: (time domain methods)**

24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal aralıklar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervali) de değerlendirilir. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar Tablo-1de gösterilmiştir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilenler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) kaba ve basit ölçümlerdir. Diurnal etkilemler söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı kısa süreli de işiklerin katkısı azdır. Bu ölçümlerle solunum, tilt ve valsalva manevrasına sekonder kalp hızındaki varyasyonlar de değerlendirilebilir. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) ise kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı de işikleri yansıtır. Bunlar kalp hızındaki diurnal ve basit nedenlerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsızdır ve vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki de işikleri yansıtır. Bunların dışında uzun süreli kayıtlardan hesaplanan çeşitli geometrik uzunlukundaki NN yöntemler, varyans katsayısı (=SDN/NN intervali) ve KHD indeksi(=NN intervali sayı/mod intervali sayısı) gibi ölçütler de kullanılmaktadır.



**Tablo-1:** Sık kullanılan KHD zaman ölçütleri.

De i ken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	iki normal arasındaki çevrim uzunlu u
Gece/gündüz fark <sup>2</sup>	ms	Gece ve gündüz elde edilen ortalama NN intervallerinin fark <sup>2</sup>
SDNN	ms	inceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapmas <sup>2</sup>
SDNN indeksi	ms	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmas <sup>2</sup> ın ortalamas <sup>2</sup>
SDANN	ms	Çalışma boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapmas <sup>2</sup>
NN50 sayıs <sup>2</sup>		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan kom u NN intervali sayıs <sup>2</sup>
PNN50	%	NN 50 sayısının tüm NN sayısına bölümü
RMSSD	ms	24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıklar <sup>2</sup> arasındaki farkların karelerinin toplamının karekökü

## 2. Frekans Ölçümleri (Frequency-Domain Methods)

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır, burada de i ik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm de i me miktarlar hakkında bilgi edinilir. Power Spectral Density analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0-0,5 arasında de i en 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri Tablo-2de özetlenmiştir.

**Tablo-2:** Kalp hızında dikeylikten frekans ölçütleri.

Parametre		Frekans (Hz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek frekans bandı	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgili ve solunumdan etkilenir.	Kayıt (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük frekans bandı	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kayıt (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta frekans bandı	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgili	Kayıt (1-5 dk)
VLF	Çok düşük frekans bandı	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kayıt (1-5 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük frekans bandı	<0.0033	Bilinmiyor	Uzun (> 24 saat)

Bunlardan düşük frekans (Low-frequency: LF), orta frekans (mild frequency: MF) ve yüksek frekans (high frequency:HF) bantları total gücün ancak %5'ini oluştururlar. Esas total gücün çoğunluğu ultra düşük frekans (ultra low-frequency: ULF) ve çok düşük frekans (very low frequency: VLF) bantlarıdır; ancak fizyolojik komponentleri bilinmediğinden klinik kullanımları sınırlıdır. 24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmalar olan sirkadiyen bir patern gösterir. Gündüzleri LF geceleri HF yükselir. LF Sağlıklı bireylerde 90 derece tilt ile, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koronerlerin oklüzyonu, karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise solunum, yüze soluma uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artar.

Görüldüğü gibi KHD ölçümleri oldukça değişiktir. Farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden elde edilen verilerin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi yanlış sonuçlara yol açmaktadır. Bu karmaşayı gidermek amacıyla ESC ve NASPE tarafından

1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır (66). Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre:

1. Fizyolojik olarak stabil koşullarda dakikalık kayıtlarda frekans ölçümleri ve 24 saatlik uzun kayıtlarda zaman ölçümleri yapılmalıdır.

2. Ölçüm süresi LF bandının dalga boyunun en az 10 katı olmalıdır. Bunu standardize etmek içinde 5 dakika kuralı getirilmiştir.

3. Zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutin kullanımı önerilmiştir. Bunlar: genel KHD'yi yansıtan SDNN ve üçgenler indeksi; uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. Bunların normal değerleri tablo-3 ve 4'de gösterilmiştir.

**Tablo-3:** 24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler:

SDNN (msn)	141 ± 39
SDANN (msn)	127 ± 35
RMSSD (msn)	27 ± 12
KHD Üçgenler indeksi	37 ± 15

**Tablo-4:** 5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler:

Toplam güç (msn <sup>2</sup> )	3466 ± 1018
LF (msn <sup>2</sup> )	1170 ± 416
HF (msn <sup>2</sup> )	975 ± 203
LF/HF oranı	1,5 ± 2

### V.III. Kardiyak Patolojilerde Kalp Hızı Değişkenliği

#### V.III.a. Miyokard enfarktüsü

Miyokard enfarktüsü (MI) geçiren olgularda sempatetik tonus artarak ventrikül fibrilasyonu eğilimi düzürmektedir. Tüm MI olgularında stabil anjinal pektorisli olgulara ve aynı hastanın birkaç ay sonraki durumuna göre KHD'de belirgin azalma vardır (69). Bu azalmanın mekanizması tam bilinmemekle birlikte 2 hipotez üzerinde yoğunlaşmıştır (65). Hipotez I (sempatik uyarım artışı) : MI'da nekrotik ve kasılmayan segmentler kalp vuruları sırasında

geometrik de i ikliklere yol açarak sempatetik afferent sinir uçları'nın uyarılmasına neden olmaktadır. Hipotez II: MI da SA nod hücrelerinde nöral modülasyonlara geçici yanıt sıklık meydana gelir. KHD deki azalma vagal aktivitedeki azalmaya yanıtıyor olabilir (70). Akut MI sonrası KHD deki sirkadiyen de i iklikler azalır (69). enfarktüsün akut dönemindeki ortalama kalp hızı, pik kreatin kinaz MB düzeyi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters ili kilidir (71). Akut dönemde 24 saatlik SDNN azalması sol ventrikül disfonksiyonu, pik kreatin kinaz MB ve Killip sınıflandırması ile ili kilidir (71, 72). Trombolitik kullanımı ile KHD deki azalma daha erken ve daha a ır görülebilmektedir (73). enfarktüstün sorumlu olan arteri tıkalı olan durumlarda da KHD daha düşük bulunmuştur (74). MI sonrası iyileme periyodu de erlendirildi inde 3. aya do ru kalp hızı de i kenli inin arttı 29. Aya do ru plato yaptı 2 görülmü ; ancak sa lık kontrollere göre her zaman düşük kaldı 2 gözlenmiştir (75, 76).

#### **V.III.b. Kardiyak Transplantasyon**

Kardiyak transplantasyon sonrası erken dönemde KHD azalır; ancak spektral komponentler izlenmez (77). Re-innervasyonun i areti olarak 1-2 yıl içerisinde spektral komponentler belirebilir (78). Allograft rejeksiyonun, greft aterosklerozunun erken sitomegalovirüs enfeksiyonları'nın KHD üzerine etkisi bilinmemektedir.

#### **V.III.c. Miyokardiyal Disfonksiyon**

KHD kalp yetersizli inde belirgin olarak azalmaktadır. Bu azalma plazma noradrenalin ve artmış kalp hızı ile ili kili saptanmıştır (79-80). Zaman ölçümlerindeki azalma hastalığın ciddiyeti ile paraleldir (81). Konjestif kalp yetersizli inde KHD'nin kararlı ve tekrarlanabilir olması hastalığın izleme ve tedavinin etkinli ini de erlendirme açısından da yarar sağlamaktadır (70, 82).

#### **V.III.d. Hipertansiyon**

Sistemik hipertansiyonda esas mekanizma artmış vasküler rezistansdır. Hipertansif olgularda vagal aktivitenin azalmış oldu u gösterilmiştir (83, 84). Otonomik dengedeki bu bozukluk, hastalığın ciddiyeti ile ili kilidir (85). Esansiyel hipertansiyonda KHD baskılanmıştır. Özellikle LF

bandında art<sup>2</sup> görülür; ancak bunun prognostik de eri gösterilememi tir. Beta-bloker tedavisi ile bu de i iklik normale dönmektedir (86).

#### V.IV. KHD'nin Özel Giri imlerle Modifikasyonu

Deprese olmu KHD, kardiyak mortalitenin bir göstergesi olarak kabul edildi inden MI sonras<sup>2</sup> KHD'ni güçlendirmek kardiyak mortalite ve ani ölüm riskine kar <sup>2</sup> koruyucu olacaktır<sup>2</sup> dü üncesini do urmu tur. Bu amaçla pek çok farmakolojik ajan<sup>2</sup>ın KHD üzerine etkisi ara t<sup>2</sup>rlm<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. Çe itli kardiyovasküler ilaçlar<sup>2</sup>ın KHD üzerine olan etkileri Tablo-5'de özetlenmi tir.

**Tablo-5:** Kardiyovasküler ilaçlar<sup>2</sup>ın kalp h<sup>2</sup>z de i kenli i üzerine etkisi.

<i>İlaç</i>	<i>Etki</i>
Propafenon	KHD'de düzelme
Beta-blokerler	LF/HF oran <sup>2</sup> azal <sup>2</sup> r
Amiodaron	Etkisiz
ACE inhibitörleri	LF/HF oran <sup>2</sup> azal <sup>2</sup> r
Nitropurussid	Etkisiz
Diltiazem	LF/HF oran <sup>2</sup> azal <sup>2</sup> r
Digoksin	LF/HF oran <sup>2</sup> azal <sup>2</sup> r
Skopolamin	KHD artar
Atropin	KHD azal <sup>2</sup> r

#### V.IV.a. Beta-blokaj ve KHD

Beta reseptörlerin blokaj<sup>2</sup> ile KHD artmaktadır; (87) ancak MI sonras<sup>2</sup> dönemde beta-blokerlerin KHD üzerine etkilerine dair yeterli veri yoktur. Beta-blokajla sabahlar<sup>2</sup> olan LF yükselmesinin önleni i gösterilmi tir (65). Coumal ve ark. (86) hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve normal olgulardan olu an 3 grup hastada asebutalolün KHD'de etkisini ara t<sup>2</sup>rm<sup>2</sup> lar; sonuçta kardiyomiyopatili olgularda LF/HF oran<sup>2</sup>ın belirgin olarak azalm<sup>2</sup> saptam<sup>2</sup> lar; ancak bu bulgu, ilac<sup>2</sup>ın intrensek semptomimetik aktivitesinden dolayı a <sup>2</sup>rt<sup>2</sup>c<sup>2</sup>d<sup>2</sup>r.

#### V.IV.b. Antiaritmikler ve KHD

MI öyküsü olmayan olgularda da KHD deki azalma ani kardiyak ölüm riski ta <sup>2</sup>maktadır (65,70). Aritmik ilaçlar da KHD'ni etkilmektedir. Propafenon ile KHD'deki düzelme gösterilmi tir (87). Bu beta bloker etkiden kaynaklan<sup>2</sup>yor olabilir. Ayr<sup>2</sup>ca flekainid enkainid ve morisizine ile akut MI

sonras<sup>2</sup> olgularda KHD azald<sup>2</sup> <sup>2</sup> gösterilmi ; ancak mortalite ile korelasyon saptanamam<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r (88).

#### **V.IV.c. Skopolamin ve KHD**

Parasempatetik aktivitede azalmanın mortalite riskini art<sup>2</sup>rd<sup>2</sup> <sup>2</sup> görülmesi çe itli parasempatomimetik ajanların kullan<sup>2</sup>m<sup>2</sup>n<sup>2</sup> gündeme getirmi tir. Bu amaçla kullanılan dü ük doz muskarinik reseptör blokerleri (atropin-skopolamin) ile paradoksik olarak parasempatik aktivite art<sup>2</sup> <sup>2</sup> saptanm<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r (89). Skopolaminle KHDde art<sup>2</sup> olmakta; ancak uzun süreli bir tedavinin klinik sonuç ve güvenilirli i bilinmemektedir.

#### **V.IV.d. Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) nhibitörleri ve KHD**

KHD aç<sup>2</sup>s<sup>2</sup>ndan en ayrınt<sup>2</sup>l<sup>2</sup> incelenmi ilaç gurubu ACE inhibitörleridir. Kalp yetersizli inde kullan<sup>2</sup>mlar<sup>2</sup> ile parasempatik aktivite artmaktadır. ACE inhibitörleri, AT-II'nin yapt<sup>2</sup> <sup>2</sup> santral vagal %output+ inhibisyonunu önlerler, baroresptör sensitivitesini art<sup>2</sup>r<sup>2</sup>lar. Bunların sonucunda da KHDde olumlu etkilerler (90). Bu etkilerinin do rudan vazodilatör etkiden kaynaklanmad<sup>2</sup> <sup>2</sup> dü ünülmektedir; çünkü kalsiyum kanal blokerleri, nitropurussid gibi güçlü vazodilatör ilaçlarla KHDde fark saptanamam<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r (65, 66, 70). ACE inhibitörlerinin normal ki ilerde KHD üzerine etkileri yoktur (91).

#### **V.IV.e.Kalsiyum Antagonistleri ve KHD**

Diltiazemin sempatik aktiviteyi azaltt<sup>2</sup> <sup>2</sup> gösterilmi tir. Ancak diltiazem, beta blokerlerden farklı olarak parasempatik aktiviteyi art<sup>2</sup>rmamaktadır (92). Bu sonuç belki de MI sonrası profilakside neden beta blokerlerin etkisinin daha fazla oldu unun mekanizmas<sup>2</sup>n<sup>2</sup> aç<sup>2</sup>klamaktadır.

#### **V.IV.f. Digoksin ve KHD**

Digoksin kullanan olgularda LF/HF oran<sup>2</sup> azalırken HF band<sup>2</sup>nda de i iklik gözlenmez. Digoksin, esas olarak LFyi dü ürür, bu da rölatif olarak parasempatik tonusu güçlendirdi i sonucunu göstermektedir. Digoksinin ortalama kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup>na etkisi görülmemi tir (93) ve bu etkileri normal ki ilerde gözlenmemektedir (66).

#### **V.IV.g. Egzersiz ve KHD**

Düzenli egzersiz ile otonomik denge düzenlenir. KHD parametreleri ve bile enlerinde artma gözlenir ve kardiyovasküler mortalite azalır (94). Ayrıca obezite de KHD'ye azalmaya yol açmaktadır (95).

#### **V.IV.h. Provakatif Manevralar**

Tilt-table testi, eli yumruk yapışma, dobutamin stres testi gibi otonomik açıdan provakatif manevralarda KHD bile enlerinde seçici de i iklikler gözlenmiştir (66). Tilt-table testi sırasında gelişen belirgin LF aktivasyonu ile senkop arasında ilişki olabileceği savunulmaktadır (96,97).

#### **V.IV.i. Davranış ve KHD**

Kardiyak otonom sistem santral sinir sisteminden anlamlı ölçüde etkilenmektedir. Psikolojik durum da KHD'yi etkileyebilmektedir (98,99); örneğin heyecanlanma, öfkelenme gibi duygulanımlarda sempatik etki ile KHD'ye azalma olmaktadır. Bu durum fobik anksiyete ve panik bozuklukları olan kalp hastalarında riski artıran bir faktör olabilir. Hipnoz ve uyku evreleri de KHD'yi etkileyebilmektedir (66,100).

### **VI. KHD'nin Klinik Kullanımı**

Kalp hastalarında de i kenli i ile ilgili kardiyak ve non kardiyak konularda pek çok çalışmada yapılmış olmasına rağmen klinik kullanımda 2 alanda önemi ispat edilmiştir; 1) Akut MI sonrası risk belirlemede ve 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak.

#### **1.Akut Miyokard enfarktüsü Sonrası Risk Belirlemede KHD**

Akut MI'de olgularda KHD, mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü bir prediktörüdür. Bu prediktif değer, risk belirleyici diğer faktörlerden (yaş, deprese sol ventrikül fonksiyonları, artmış ventriküler ektopi ve geç potansiyel pozitifliği) tamamen bağımsızdır (66). Tüm mortalite değerlendirildiğinde KHD'nin prediktif değeri sol ventrikül sistolik fonksiyon düzeyiyle aynı, aritmik olaylar açısından ise ejeksiyon fraksiyon düzeyinden yüksektir. Diğer risk belirleyiciler ile birlikte

de erlendirildi inde KHDqin prediktif de eri artmaktadır. nfarktüs sonrasında KHDqin azalmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Akut MI olgularında tüm KHD parametreleri fazlasıyla çal² ²lm² t²r. Bu çal² malar²n say²s² fazla olmasına ra men %cut-off+ de eri randomize edilmedi inden ula ²lan sonuçlarda prediktif de er aç²s²ndan fark olmamakla birlikte hepsinde KHDqin güçlü bir mortalite belirleyicisi oldu u sonucuna ula ²lm² t²r. AMI olgularında 24 saatlik ölçüm yap²lmas² önerilmektedir (66). Kay²t süresi uzad²kça KHDqin prediktif de eri artmaktadır. Ancak hasta koroner yo un bak²m ünitesine ilk al²nd² ²nda k²sa süreli kay²tlar da ön bir bilgi verebilir. K²sa süreli kay²tlar²n sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi dü üktür (66). Spektral analizlerde ise ULF ve VLF en yüksek prediktif de eri ta ²makla birlikte fizyolojik yans²malar² bilinmedi inden ve de %95 gibi yüksek bir oranda zaman ölçümleri ile korelasyon gösterdi inden sadece zaman ölçümlerinin yap²lmas² yeterli görülmektedir. KHD k²lavuzunda, AMI hastas²na ilk yat² ta, taburcu olmadan önce ve 1. y²²n sonunda rutin olarak KHD ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle 1. hafta sonunda mutlaka bir kay²t al²nmas² önerilmi tir. AMI sonras² 6-12 ay aras²nda KHD normale yakla maktadır. KHDqin normale do ru yakla ma h²z² da MI sonras² uzun dönem risk ile ili kili bulunmu tur (65, 66).

## **2.Diyabetik Otonom Nöropatinin De erlendirilmesinde KHD**

Diyabetin önemli ve s²k bir komplikasyonu olan otonom nöropatide, ufak sinir liflerinde yayg²n nöronal dejenerasyon söz konusudur. Klini e ise postural hipotansiyon, persistan ta ikardi, a ²r² terleme, mesane atonisi, nokturnal diare ve gastroparezis ekinde yans²y²p KHDqin zaman ölçümlerinde azalma olur (101). Diyabetik otonom nöropati olgular² geli tikten sonra 5 y²l²k mortalite %50dir. Bu yüzden sublinik dönemde yakalanmas² önemlidir. KHD de bize bu olana ² sa lamaktadır.

Bu bilgiler ² ² ²nda biz çal² mam²zda KHDqin art²k kan²tlanm² olan bir prognostik gösterge olan hsCRP ve prognostik rolü henüz kesinlik kazanmam² SAA ile ili kisini incelemek istedik. Daha önceden de belirtildi i gibi KHDqin AMI sonras² prognoz tayininde rolü kesin olarak kabul edilmi olmakla birlikte henüz kesinlik kazanmam² , akut koroner sendromun



üzerinden zaman geçmi artk stabil olarak kabul edilen populasyon üzerindeki de i ikliklerini inflamatuvar mark²rlarla kar ¼a t²rarak görmeyi amaçlad²k.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### A. Çalışma Populasyonu

Çalışmaya Haziran 2009 ile Kasım 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniğine başvuran daha önceden koroner arter hastalığı anjiyografik olarak kanıtlanmış 100 kadın, 42 kişi erkek toplam 52 stabil koroner arter hastası alındı.

Son 6 ay içinde akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye yatırılmış öyküsü olan, diyabeti olan, sigara içen, 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan hastalar ile kronik böbrek yetersizliği, malign hastalığı ve bilinen herhangi bir infeksiyöz ve/veya inflamatuvar hastalığı olanlar, dekompanse kalp yetersizliği, ejeksiyon fraksiyonu %45'ten düşük olanlar, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıfı 3-4 olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastaların öncelikle çalışmaya katılabilmeleri için 2009-12/73 etik kurul karar numaralı yazılı onamları alındı. Sonrasında ayrıntılı öyküleri alındı. Fizik muayene yapıldı. Ciddi üfürümü olanlar çalışmaya bırakıldı. Kullandıkları ilaçlar belirlendi. Hastalardan lipid profili, SAA, hsCRP için kan örnekleri alındı ve hastalara 20 saatin üstünde sürecek şekilde ritim Holter monitörizasyonu yapıldı.

### B. Holter Monitörizasyonu

Hastaların Holter kayıtları Ela Medical Holter cihazları ile yapıldı. 20 saat ve üstü kayıtlar kabul edilerek çalışmaya alındı. Kayıtlar, artefaktlar, ekstravurular, kısa süreli aritmilerin temizlenebilmesi için manuel okundu. Uzun süren aritmileri olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. KHD parametreleri bilgisayardan otomatik olarak hesaplandı. %time domain+ parametrelerinden SDNN, SDANN, PNN50 değerleri; %frequency domain+ parametrelerinden de LF, HF, VLF, LF/HF değerleri kullanılarak çalışma yapıldı.

### **C. Laboratuvar Değerleri**

KHD ve KAH ile yakından ili kili oldu undan hastaların lipid profilleri çal maya dahil edildi ve bu değerlerin tespiti için rutin biyokimyasal analiz kullanıldı. Hastaların diyabeti olmad ından ve HbA1c değerleri 6ın altında oldu undan ve yine hastaların hiç birinin renal problemi olmad ından kan glukozu, üre, kreatin gibi değerlerine çal maya alınmadan önce bakıldı ve yüksek olanlar çal ma d b rakıldı için bu değerler çal mada analize tabi tutulmad. Çal mamzda özellikle incelemeyi amaçlad ımız SAA ve hsCRP serum düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

### **D. Statistikselsel Analiz**

statistikselsel analiz %statistical pachment for social scienses+ (SPSS) 14.0 versiyonu kullanılarak yapıld.

Çal mamzda sürekli de i kenler ortalama olarak belirtildi. Gruplar arasında de i kenlerin kar ıla tırılması ANOVA ve Krusal-Wallis testleri kullanılarak yapıld. grupların kendi içindeki ortalamaların kar ıla tırılması ise Mann-Whithney testi kullanılarak yapıld. Sonuçların istatistikselsel olarak anlamlı kabul edilebilmesi için p değeri <0,05 olarak alınd.

## BULGULAR

### A. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya Haziran 2009 ile Kasım 2009 tarihleri arasında yaşları 44 ile 71 arasında değişen 10 kadın ve 42 erkek olmak üzere toplam 52 stabil koroner arter hastası alındı. Bu hastaların son 6 ay içerisinde herhangi bir sebeple hastaneye yatırılması ve herhangi bir koroner olay öyküsü bulunmuyordu. Hastaların fizik muayenelerinde özellik yoktu ve tansiyon arteriyel kontrolleri stabildi. Fonksiyonel kapasiteleri NYHA sınıfı I veya II olup daha önceden ekokardiyografik olarak kaydedilmiş ejeksiyon fraksiyon değerleri %45'in üzerinde idi. Hastaların hepsi anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü kullanıyordu. Yine hastaların çok azı beta bloker ve lipid düşürücü bir ilaç kullanıyordu. (sırasıyla 6 ve 7 hasta) 13 hastanın hipertansiyon öyküsü yoktu, diğer hastaların hipertansiyonu olmakla birlikte hepsi ilaçla kontrol altında idi.

Bu hastaların hsCRP ve SAA serum düzeyleri ile KHD parametreleri incelendi. hsCRP ve SAA düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi ayrı ayrı incelendi.

### B. hsCRP Düzeylerinin Değişkenlerle Olan İlişkisi

Hastalar hsCRP düzeylerine göre 4 gruba bölünerek incelendi. Bu grupta ABD Hastalık Kontrol Merkezleri ve Amerikan Kalp Derneği (CDC/AHA)'nın risk sınıflandırması baz alınarak yapıldı. Buna göre 1. gruba hsCRP değerleri 0,01-0,1mg/dl arasında; 2. gruba 0,1-0,3mg/dl arasında; 3. gruba 0,3-0,6mg/dl arasında; 4. gruba 0,6mg/dl ve üzerinde olan hastalar alındı. 1. grupta 9 hasta, 2. grupta 22 hasta, 3. grupta 15 hasta ve 4. grupta 6 hasta bulunmaktaydı. 4 grup arasında cinsiyet, hipertansiyon, beta bloker kullanımları açısından; kadın cinsiyetin, hipertansiyonu olmayanların ve beta

bloker kullanmayanların sayısının az oldu undan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo-6'da görüldü ü gibi ya , HDL kolesterol (high density lipoprotein), LDL kolesterol (low density lipoprotein), VK (vücut kitle indeksi) de erlerine bakıldığında her grupta ya ve VK indeksleri benzerdi. Ortalama de erler alınarak bakıldığında LDL kolesterol de erleri ile hsCRP arasında do ru orantı hafif bir ili ki görünmekle birlikte bu istatistiksel açıdan anlamlı de ildi. (p=0,796) yine HDL kolesterol de erlerinde hsCRP de erleri ile ters bir ili ki gözükmemekte idi; ancak bu da istatistiksel anlam ta ımıyordu (p=0,698).

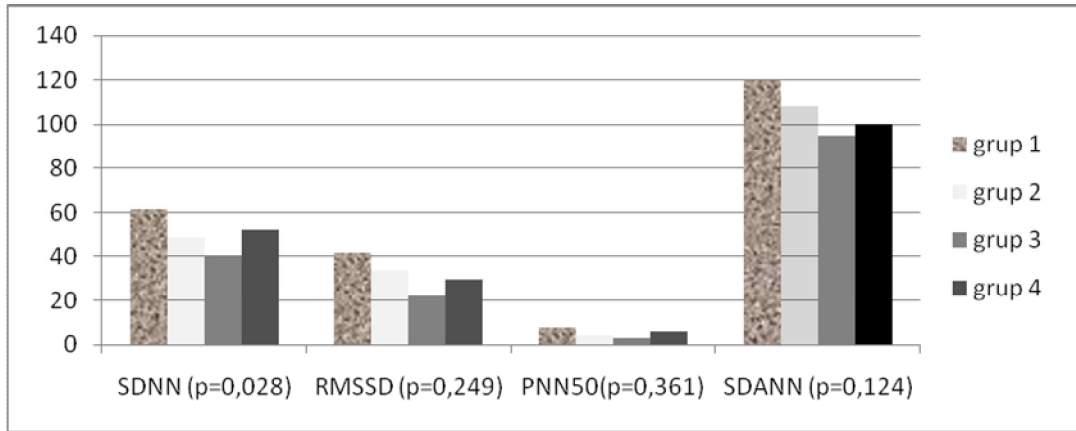
**Tablo-6:** hsCRP de erlerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle ili kisi.

	Grup 1 n=9	Grup 2 n=22	Grup 3 n=15	Grup 4 n=6	p
Ya (ya)	58,55 ±2,75	62,22 ±1,56	58,66 ±1,97	57,00 ±3,77	0,34
LDL kolesterol (mg/dl)	98,40 ±15,49	98,32 ±6,57	101,98 ±9,21	105,16±13,46	0,796
HDL kolesterol (mg/dl)	42,88 ±3,49	41,95 ±1,56	40,06 ±2,45	38,83 ±2,61	0,698
VK (kg/m <sup>2</sup> )	26,72 ±0,70	26,59 ±0,58	28,69 ±0,96	26,57 ±1,74	0,149

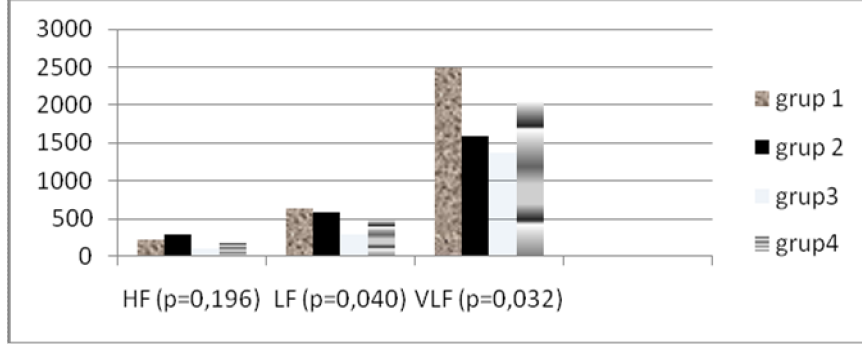
hsCRP de erleri ile KHD parametreleri kar ıla tırıldığında ise SDNN, LF ve VLF de erlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde hsCRP ile ters orantı olarak azaldığı gözlemlendi. (P de erleri sırasıyla 0,028, 0,040, 0,032) (Tablo-7, ekil-1ve 2) RMSSD, PNN50, SDANN oranları da hsCRP de erleri ile ters orantı olarak azalmakta idi; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı de ildi. (p de erleri sırasıyla 0,249, 0,361, 0,124) LF/HF oranları açısından belirgin bir ili ki görülemedi. HF de eri ise 3. ve 4. grupta daha dü üktü; ancak bu da istatistiksel bir anlam ta ımıyordu (p= 0,196).

**Tablo-7:** hsCRP düzeylerinin KHD parametreleri ile ili kisi.

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=22)	Grup 3 (n=15)	Grup 4 (n=6)	p de eri
SDNN (ms)	61,19 ±6,27	48,07 ±2,96	40,45 ±2,84	52,34 ±6,90	0,028
RMSSD (ms)	41,83 ±11,93	33,71 ±5,46	22,24 ±2,32	29,66 ±5,26	0,249
PNN50 (%)	7,34 ±2,12	4,03 ±0,91	3,00 ±0,91	5,92 ±3,03	0,361
LF (ms <sup>2</sup> )	645,22 ±148,05	581,95 ±155,48	287,20 ±44,45	488,50 ±175,86	0,040
HF (ms <sup>2</sup> )	220,22 ±60,24	283,5 ±130,11	90,60 ±16,5	171,66 ±60,91	0,196
LF/HF	3,61 ±0,63	4,07 ±0,72	4,00 ±0,60	3,08 ±0,44	0,892
VLF (ms <sup>2</sup> )	2493,11 ±413,78	1585,00±204,05	1364,73±172,64	2041,50±444,51	0,032
SDANN (ms)	119,93 ±3,16	108,31 ±7,33	94,70 ±6,73	100,15 ±11,49	0,124



**ekil-1:** Time domain KHD parametrelerinin gruplar arasnda grafiksel olarak kar ıla tırılması (p de eri Kruskal-Wallis testi ile hesaplanan global istatistiki önemini göstermektedir).



**ekil-2:** Frequency domain KHD parametrelerinin guruplar aras<sup>2</sup>nda grafiksel olarak kar<sup>2</sup>la t<sup>2</sup>r<sup>2</sup>lmas<sup>2</sup> (p de eri Kruskal-Wallis testi ile hesaplanan global istatistiki önemini göstermektedir.)

statistiksel anlamlı farklılık olan SDNN, LF ve VLF de erlerinin guruplara göre da<sup>2</sup>r<sup>2</sup>lmasına baktı<sup>2</sup> m<sup>2</sup>zda ise tablo-8de görüldü ü üzere 1. ve 2. guruplar aras<sup>2</sup>nda sadece VLF de erinde istatistiksel olarak anlamlı bir ters ili ki izlendi. (p=0,008) SDNN ve LF de erleri aç<sup>2</sup>s<sup>2</sup>ndan da ters bir ili ki gözükmele birlikte 2 grup aras<sup>2</sup>nda bu ili ki anlamsızdı (p de erleri sırasıyla 0,064 ve 0,273).

**Tablo-8:** KHD parametrelerinin grup 1 ve grup 2 ile ili kisi.

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=22)	p de eri
SDNN (ms)	61,19 ±6,27	48,07 ±2,96	0,064
LF (ms <sup>2</sup> )	645,22 ±148,05	581,95 ±155,48	0,273
VLF (ms <sup>2</sup> )	2493,11 ±413,78	1585,00 ±204,05	0,008

Tablo-9da grup 1 ve gurup 3 aras<sup>2</sup>nda de erlendirme yapıldı<sup>2</sup> nda ise SDNN, LF, VLF de erlerinin üçünün de istatistiksel olarak anlamlı bir ekilde hsCRP ile ters orantılı olarak azalmakta oldu u gözlendi (p de erleri sırasıyla 0,003, 0,005, 0,01).

**Tablo-9:** Grup 1 ve 3 arasinda KHD parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n=9)</b>	<b>Grup 3 (n=15)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	61,19 ±6,27	40,45 ±2,84	0,003
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	645,22 ±148,05	287,20 ±44,45	0,005
<b>VLF (ms<sup>2</sup>)</b>	2493,11 ±413,78	1364,73 ±12,64	0,010

Tablo-10da grup 1 ve grup 4 karşılaştırılmasında ise SDNN, LF, VLF de erlerinin hiç birinde anlamlı bir ili ki saptanmadı (p de erleri sırasıyla 0,224, 0,272, 0,456).

**Tablo-10:** Grup 1 ve 4 arasinda KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Grup 1 (n=9)</b>	<b>Grup 4 (n=6)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	61,197 ±6,27	52,34 ±6,90	0,224
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	645,22 ±148,05	488,50 ±175,86	0,272
<b>VLF (ms<sup>2</sup>)</b>	2483,11 ±413,78	2041,5 ±444,51	0,456

Grup 2 ve 3 arasinda tabl-11de görüldü ü üzere LF de erlerinde hsCRP ile ters orantılı anlamlı bir azalma gözlenirken SDNN ve VLF de erleri için bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p de erleri sırasıyla 0,135, 0,045, 0,680).



**Tablo-11:** Grup 2 ve 3 arasında KHD parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Grup 2 (n=22)</b>	<b>Grup 3 (n=15)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	48,07 ±2,96	40,45 ±2,84	0,135
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	581,95 ±155,48	287,20 ±44,45	0,045
<b>VLf (ms<sup>2</sup>)</b>	1585,00 ±204,05	1364,73 ±172,64	0,680

Grup 2 ile 4 ve grup 3 ile 4 arasında da KHD parametreleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo-12 ve 13).

**Tablo-12:** Grup 2 ve 4 arasında KHD parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Grup 2 (n=22)</b>	<b>Grup 4 (n=6)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	48,07 ±2,96	52,34 ±6,90	0,566
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	581,95 ±155,48	488,50 ±175,86	0,643
<b>VLf (ms<sup>2</sup>)</b>	1585,00 ±204,05	2041,50 ±444,51	0,309

**Tablo-13:** Grup 3 ve 4 arasında KHD parametrelerinin karşılaştırılması.

	<b>Grup 3 (n=15)</b>	<b>Grup 4 (n=6)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	40,45 ±2,84	52,34 ±6,90	0,154
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	287,20 ±44,45	488,50 ±175,86	0,235
<b>VLf (ms<sup>2</sup>)</b>	1364,73 ±172,64	2041,50 ±444,51	0,205

### C. SAA Düzeylerinin De ğerleri ile Hastaların Yaşları ve Cinsiyetleri ile İlişkisi

SAA düzeylerine göre hastalar 4 gruba bölündü. Bu gruplandırma rastgele yapıldı. 1. grupta SAA düzeyleri 3mg/L'in altında olanlar, 2. grupta 3-6mg/L arasında, 3. grupta 6-10mg/L arasında olanlar ve 4. gruba da SAA serum düzeyleri 10mg/L'in üzerinde olan hastalar alındı. Buna göre 1. grupta 8, 2. grupta 26, 3. grupta 9, 4. grupta 9 hasta bulunmaktaydı.

SAA düzeylerinin de ğerleri ile hastaların yaşı, cinsiyeti, beta bloker kullanıp kullanmadığı, hipertansiyon ile ilgili kişilerin cinsiyeti, hipertansiyonu olmayanların ve beta bloker kullanmayanların sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Yaş, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VK açısından bakıldığında ise her dört grupta bu değerler benzerdi. (Tablo-14)

**Tablo-14:** SAA de ğerlerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilgili kişilerin.

	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=26)	Grup 3 (n=9)	Grup 4 (n=9)	p değeri
Yaş (yıl)	63,37 ±2,66	60,00±1,48	57,77 ±3,08	59,00 ±2,54	0,514
HDL kolesterol (mg/d)	40,12 ±3,07	40,96±1,58	42,22 ±2,53	41,88 ±3,55	0,954
LDL kolesterol (mg/dl)	105,57±13,47	97,00±6,45	103,20±14,48	101,55±10,45	0,901
VK (kg/m <sup>2</sup> )	26,26 ±0,49	26,77±0,44	28,11 ±1,68	28,46 ±1,41	0,628

SAA de ğerleri ile KHD parametreleri arasında da anlamlı bir ilişki izlenmedi. Ancak SDNN, RMSSD, PNN50, LF, VLF ve SDANN parametrelerinin SAA düzeyleri ile ters orantılı olarak anlamlı olmayan bir azalma içinde olduğu gözlemlendi. (Tablo-15)

**Tablo-15:** SAA düzeylerinin KHD parametreleri ile ili kisi

	<b>Grup 1 (n=8)</b>	<b>Grup 2 (n=26)</b>	<b>Grup 3 (n=9)</b>	<b>Grup 4 (n=9)</b>	<b>p de eri</b>
<b>SDNN (ms)</b>	54,56 ±5,99	49,36 ±3,28	44,97 ±2,52	44,92±5,91	0,516
<b>RMSSD (ms)</b>	35,01 ±5,37	34,37 ±6,08	26,72 ±2,83	23,96 ±3,86	0,384
<b>PNN50 (%)</b>	6,60 ±1,84	4,29 ±0,94	3,65 ±1,35	4,20 ±2,15	0,456
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	644,00±167,15	534,00±133,86	352,55±42,99	404,44±133,79	0,312
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	196,25 ±40,99	268,50±111,47	111,00±16,80	114,55 ±45,17	0,377
<b>LF/HF</b>	3,66 ±0,52	4,01 ±0,67	3,39 ±0,35	4,04 ±0,70	0,957
<b>VLf (ms<sup>2</sup>)</b>	2067,62±518,75	1774,26±194,66	1514,77±153,86	1524,77±351,08	0,720
<b>SDANN (ms)</b>	108,30 ±8,88	103,43 ±6,23	117,11±8,61	97,13 ±9,13	0,424

## TARTI MA VE SONUÇ

inflamasyonun ateroskleroz patogeneğinde büyük katkıları olduğunu fark edilince araştırmacılar inflamasyon belirteçlerinin bir risk faktörü ve prognoz göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1982'de Beer ve ark. (102), Myokard infarktüsü hastalarının CRP düzeylerinin artmış olduğunu ve CRP tepe değerlerinin CKMB değerleri ile ilişkili olduğunu gösterdi. Komplike vakalarda CRP düzeyleri yüksek kalırken komplike olmayanlarda düşüktü. 1992'de Berk ve ark. (103), kararsız ve kararlı anginal hastalarda ortalama CRP değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğunu buldu. 2 yıl sonra Luizzo ve ark. (104), prognoz çalışması yaptı ve hastaneye kabul sırasında alınan CRP düzeylerinin kararsız anginal hastalarda kötü prognozu öngördüğünü gösterdi.

Akut koroner olaylarda CRP'nin önemi vurgulandıktan sonra araştırmacılar sağlıklı popülasyonda ve stabil koroner arter hastalarında ileriye yönelik risk ve prognozu belirleme yönünde CRP ile ilgili çalışmalar yapmaya başladılar. CRP'nin son derece düşük konsantrasyonlarda ölçülebilmesi, CRP'yi erken inflamatuvar yanlıları saptamak üzere kullanma olasılığı ve kalp hastalığı klinik öncesi devrelerde tespit etme potansiyelini gündeme getirdi. Bu potansiyel uygulamayı destekleyen yeni kanıtlar, kalp hastalığı öyküsü bulunmayan bireylerdeki yüksek bazal CRP değerlerinin, takiben kardiyak olay insidansındaki artışlarla bağlantılı olduğunu göstermekteydi (105, 106). 1997'de Ridker ve ark. (107, 108) sağlıklı erkeklerde bazal CRP değerlerinin gelecekteki MI, inme riskini öngördüğünü bildirdi. Kadınların Sağlıklı Çalışması ile bu bulgu yaygınlaştı (48). Bu ve bunun gibi birçok çalışmada dolağımdaki hsCRP düzeyinin, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı için güçlü bir bağımsız öngördürücü olduğunu gösterilmiştir.

Yakın zamanda Robert ve ark. (109), tarafından yapılan bir çalışmada, Framingham Risk Skorlamasına göre orta riskli olan grupta, hsCRP'nin prognoza ilişkin katkıları gösterildi.

2002'de Albert ve ark. (110), bazal hsCRP değerleri ile stabil koroner arter hastalarında uzun dönem risk öngörme açısından kuvvetli pozitif ilişkiyi saptadılar. Ortalama hsCRP değeri 97 hastada 192 kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. (1,7 ve 1,0 mg/L). HsCRP değeri yüksek olan hastalarda düşük olanlara göre riskin 2,8 kat daha artmakta olduğunu gösterdiler. Bu durum otörlere stabil koroner arter hastalarının hiçbir şikayetleri olmasa bile ileriyeye yönelik artmış risk durumlarının belirlenmesinde hsCRP'nin öngördürücü olabileceğini düşündürmektedir.

Yine European Concerted Action on Trombosis (ECAT) çalışmasında CRP düzeyleri ile 2 yıllık süre içinde ortaya çıkan akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

American Heart Association (AHA)'nın 2007'de yaptığı çalışmada stabil koroner arter hastalarında CRP'nin prognostik yönü belirtildi ve etkileri belirtildi. 1mg/L üzerindeki CRP değerlerinin stabil koroner arter hastalarında tüm diğer etkenlerden bağımsız olarak kuvvetli bir öngördürücü olduğunu; ayrıca 3mg/l ve üzerindeki değerlerin yeni diabetes mellitus ve kalp yetersizliği gelişimini öngörmede anlamlı olduğunu gösterdiler (111).

2009'da Yukihiko Momiyama ve ark. (112) koroner anjiyografi sonrası saptadıkları stabil koroner arter hastalarında hsCRP çalışmaları ve prognozla ilişkin göstermeyi amaçladılar. HsCRP değerlerine göre hastaları 0,4mg/l'in altında, 0,4-1,2 mg/l arasında ve 1,2 mg/l arasında olanlar olacak şekilde üç gruba ayırdılar. Bu gruplar arasında olaysız sağ kalım sürelerine baktılar ve 3. Grupta diğer 2 gruba göre anlamlı bir fark olduğunu buldular. Çalışmanın sonucuna göre hsCRP'nin etkilerini 0,95 olarak gösterdiler.

Çalışmamızda ise hsCRP düzeyleri ile kalp hastalarında ilişkili olarak en kuvvetli ilişkiyi gösteren hsCRP düzeylerinin 0,3-0,6 mg/dl arasında olan grupta bulunmuştur. Bu da AHA'nın belirlediği yüksek risk grubu ile örtüşmektedir. hsCRP düzeyleri 0,6mg/dl üzerinde olan grupta ise bu ilişki görülmemektedir; bu durum o hastalardaki CRP yüksekliğinin

saptanamayan ateroskleroz d2 2 ba ka bir inflamatuvar olaydan yükselmi olabilece i yönünde aç2klanabilir.

Yukar2da da bahsedildi i gibi 2al2 mam2zda inflamatuvar mark2rlar2n yine ba ka bir risk ve prognoz göstergesi olan KHD parametreleri ile kar 2la t2rmay2 ama2lad2k. Nitekim daha önce yap2lan 2al2 malarla da kardiyak otonomik tonustaki bozulma ile hsCRP düzeyinin ili kili oldu u ortaya konmu olup bu iki sistemin etkile iminin birbirlerinin etkilerini art2rd2 2 dü ünülmektedir (113, 114). Son dönemlerde otonom sinir sisteminin inflamatuvar olaylarla kar 2kl2 bir etkile im içinde oldu u anla 2m2 t2r. Primer ve sekonder lenfoid doku sempatik uyar2n2n etkisi alt2nda olup sitokin sal2n2m2, ba 2 2kl2k hücre aktivitesi ve göçü adrenerjik sistemin kontrolü alt2nda olmakla birlikte parasempatik nörotransmitter olan asetilkolinin de sitokin sal2n2m2n2 kontrol etti i söylenmektedir (115, 116). KHD otonom sinir sistemi kontrolünde basit, kullan2abilir ve güvenilir bir yöntem olmas2 aç2s2ndan önemlidir. KHD2ki azalman2n hem sa l2kl2 popülasyonda hem de koroner arter hastalar2nda mortalite ve morbidite aç2s2ndan önemli bir öngördürücü oldu u art2k kabul edilmektedir.

KHD ile ilgili yap2lan ilk 2al2 malar kardiyak otonom sinir liflerinin infarktüs, iskemi veya reperfüzyon ile uyar2abildi i gösterildikten sonra ba lam2 t2r (117). Yap2lan 2al2 malarda miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon s2ras2nda hem sempatik hem de vagal afferent liflerin uyar2abildi i gösterilmi tir (118-120).

Bunun üzerine ilk olarak akut koroner sendromlarda kardiyak otonom sistemin nas2 etkilendi i ve bunun prognozla ili kisi olup olmad2 2n2 belirlemeye yönelik 2al2 malar yap2lmaya ba land2. 19962da yay2nlanan bir 2al2 mada Pozzati ve ark. (121) iskemik ani ölüm olan 8 hastan2n Holter kayd2n2 incelediler ve fatal ST segment de i ikli i öncesinde KHD parametrelerinden SDNN2le anlaml2 bir azalma oldu unu saptad2lar. Bir ba ka 2al2 mada karas2z iskemik semptomlar2 olan hastalardaki noradrenalin kineti inin ejeksiyon fraksiyonundan ba 2ms2z ekilde stabil anginal2 hastalara göre daha fazla oldu u gösterilmi olup karas2z iskemik sendromlu hastalardaki ani kardiyak ölüm riskinden artm2 kardiyak sempatik sinir

sistemi aktivitesi sorumlu tutulmu tur (122). Takiben yapılan çalışmalarla da akut koroner sendromlu hastalardaki KHDdeki azalmanın hem hastane içi hem de uzun dönem kardiyak sonuçlar açısından belirleyici oldu u ortaya konmu tur (123, 124).

Akut koroner olaylarda anlamlı çakan bu sonuçlardan sonra stabil koroner arter hastalarında kalp hızı de ğerisi ve prognozla ili kisi ara tırılmaya ba landı. Forsland ve ark. (125) stabil anginal hastalarda katekolamin düzeyleri ve KHD göstergeleriyle otonomik aktivitenin prognostik de ğerisi ara tırın çalışmada 40 aylık izlemde katekolaminler açısından farklılık saptamadılar; ancak HF, LF, VLFden oluşan KHD parametrelerinde azalma ölüm için ba ğımsız bir belirleyici olarak saptanırken AMİü belirlemede yetersiz kaldı tır. Kö ü ve ark. (126) çalışmalarında ise koroner yavaş akımlı hastalarda KHD indekslerinden SDNN ve pNN50ün azaldığı gösterilmiştir. Huikuri ve ark. (127) yaptı ğı koroner ateroskleroz progresyonu ve kalp hızı de ğerisi çalışmasında SDNN kullanılmı tır ve SDNN ile koroner ateroskleroz progresyonu arasında anlamlı ili ki bulunmu tur.

Yapılan bu ve benzeri birçok çalışmanın sonucunda koroner arter hastalarında azalmı KHD aritmik olaylar, ani ölüm ve mortalite ile ili kili bulunmu olup ba ğımsız bir prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir.

ki ba ğımsız prognoz göstergesi olan KHD ve hsCRPün ili kisinin inceledi ğimiz çalışmamızda zamansal ölçümlerden SDNN ile hsCRP arasında anlamlı bir ili ki bulunmakta idi. Frekans ba ğımlı ölçümlerde ise VLF ve LF ile hsCRP arasında da anlamlı bir ili ki bulunmaktaydı. Sloan ve ark. (128) 2007de yayınlanan CARD A çalışmasında koroner arter hastaları riski bulunan genç eri kinlerde kalp hızı de ğerisi ile infamatuvar markörler arasındaki ili kiyi baktılar ve kısa frekanslı RR interval de ğerisi ile CRP arasında ters ili ki bulmuşlardır. Janszky ve ark. (129) stabil koroner arter hastası olan kadınlarda yaptı ğı çalışmada inflamatuvar markörlardan IL1, IL6, CRP ile KHD parametreleri arasındaki ili kiyi baktılar ve IL6 ile SDNN, LF, HF, VLF arasında anlamlı ters bir ili ki saptamışlar. IL1 ve CRP ile KHD parametreleri arasında ise zayıf ve anlamsız bir ili ki saptamışlardır. Madsen ve ark. (130) 2007 de yayınlanan çalışmada anjina nedeni ile elektif

koroner anjiyografi yapılan ve lezyonları çöken koroner arter hastaları çalınmaya dahil edilmiş ; daha önce MI geçirmiş olanlar ile ciddi koroner stenozu olan hastalarda CRP ile SDNN, SDNN indeks ve SDANN arasında anlamlı ters ilişki bulunmuştur. Stabil koroner arter hastalarında yapılan inflamatuvar markörlerle KHD parametrelerini karşılaştıran çalışmalar kalınsızlık olmakla birlikte kalp yetersizliği metabolik sendrom, malignite gibi hastalıklarda da inflamatuvar markörlerle KHD arasındaki ilişkiye bakılmı ve büyük ölçüde benzer sonuçlar bulunmuştur (131-133).

Bizim çalışmamızda son 6 ayda hastaneye yatmış öyküsü bulunmayan, angina şikayeti olmayan polikliniğe kontrol amaçlı gelen stabil koroner arter hastaları seçilmiş olması yönü ile diğer çalışmalardan farklılık göstermekteydi. Bu hastaların CRP değerleri ile KHD parametrelerinden SDNN, LF ve VLF arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun dışında genel olarak KHD ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. VLF'nin rolü, tam olarak neyi gösterdiği bugüne kadar net bir biçimde aydınlatılmamıştır. Termoregülasyon, renin-angiotensin sistemi veya humoral faktörler kalp hızındaki bu yavaş dalgalanmalar üzerinde etkili olabilir (134) ve VLF'deki azalma istenmeyen olaylar açısından kalp hızındaki yüksek frekanslı dalgalardan daha öngördürücü olabilir (135). Çalışmamızda sinüs düzensizliğinin vagal parasempatik kontrolünü yansıttığı kabul edilen SDANN, PNN50, HF değerlerinde anlamlı değişiklik olmayıp bu sonuç yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla da benzerdir. Bu durumu ana kadar tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SAA akut faz reaktanlarından biri olup günümüze dek tanımlanmış en duyarlı akut faz reaktandır. CRP ve SAA yükseklikleri hastalık göstergesi olduğundan akut faz reaktanları içinde en önemlileridir. SAA da CRP'ye benzer şekilde infeksiyon, inflamasyon, hasar veya strese yanıt olarak sentezlenir (50). SAA, ekstrasellüler matriksi parçalayan enzimlerin uyarılması, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine transportu gibi olaylarda rol almasının dışında lipid metabolizması ve transportunda ve aterosklerozda da önemli görevi bulunmaktadır. SAA'nın Apo I ile yer değiştirmesi ve hücreye HDL aracılığıyla kolesterol girişini etkilediği



dü ünülmektedir (52, 53). SAA'ın zengin HDL'ler inflamasyon bölgesinde kolesterolün makrofajlara transferini sağlarlar. HDL'in ateroskleroza karşı koruyucu etkisi, anti inflamatuvar ve antioksidatif fonksiyonları olduğu gibi geri dönüşümlü kolesterol transportuna da katkıda bulunur. Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir olay olup inflamasyon esnasında HDL'in yapısında, metabolizmasında ve seviyelerinde değişiklikler olur.(55, 56) Bu değişiklikler HDL'e akut faz HDL+ denmektedir. Akut faz HDL'in ana yapısında, belirteci yüksek SAA'dır ki akut faz HDL'in ana apolipoproteini haline gelebilir. A-SAA'nın birçok kronik hastalığın patogeneziinde rol oynadığı bilinmektedir ve ateroskleroz da bunlardan biridir.

İlk çalışmalarından biri olarak Lewis ve ark. (136) SAA'nın aortik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu fare modellerinde göstererek rapor etmişlerdir. SAA'nın aort duvarındaki düz kas hücrelerine kolesterol transportu yapabileceğini düşünmüşlerdir. Chen ve ark.'nın (137) 2010'da yayınlanan çalışmaları diyabetik olmayan çinli koroner arter hastalarında HDL ile Apo A1 ve SAA ilişkisini incelemişler ve koroner arter hastası olan grupta SAA değerini ortalama 9,4mg/L bulmuşlar. SAA, Apo A1 ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptamışlar ve HDL'in yapısındaki apolipoproteinindeki değişiklikler HDL'in koroner arter hastalığındaki etkisini belirlemek üzere daha etkili ve daha kuvvetli bir yöntem olacaktır sonucuna varmışlardır. SAA, CRP'ye göre daha dinamik ve daha hızlı yanıt oluşturması nedeniyle hastalığın aktivitesini daha iyi yansıtabilir ve CRP'den daha farklı akut faz yanıtını temsil edebilir (50). SAA'nın yaşları 2 ile 70 arasında değişen kişilerde ortalama konsantrasyonu 2,5 mg/l'in altındadır. Üst güvenlik sınırı ise 15mg/l'dir. WISE çalışmasında hsCRP'ye benzer şekilde SAA ile gelecekteki kardiyovasküler olaylar arasında güçlü, bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. SAA ile anjiyografik KAH arasında kısmen ilişki saptanmasına rağmen hs-CRP ile bu ilişki gösterilememiştir.

SAA ile akut koroner sendrom üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte bu çalışmaların sonucunda SAA'nın akut koroner

sendromlu hastalarda serum konsantrasyonlarının artmış olduğu u saptanmıştır (138, 139).

Stabil koroner arter hastalarındaki çalınmaların kısıtlı olup Ogasawara ve ark. (140) stabil koroner arter hastalarında SAA/LDL kompleksinin prognoz üzerine etkisi olup olmadığına bakınlar ve kardiyak ölüm, revaskülarizasyon gibi ileriye yönelik istenmeyen olaylarla SAA/LDL kompleksi arasında bağımsız ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Biz de bu bilgilerden yola çıkarak stabil koroner arter hastalarında SAA ile KHD arasındaki ilişki olup olmadığına incelemek istedik. Ancak çalınmamızda KHD'nin hiçbir parametresi ile SAA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Çalınmadaki hastaların çoğunun SAA düzeyleri 3-6mg/l arasında idi. Bu da çok yüksek bir değerdir. SAA düzeyi 6mg/l arasında olan hastaların sayısının az olması çalkın sonucu etkileyebilir. Literatürde koroner arter hastalarında SAA ile KHD arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalınma olmaması nedeni ile bulgularımızla karşılaştırmıyoruz. Yalnız Kuramoto ve ark. (141) obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalarda SAA düzeyleri ile KHD'yi karşılaştırmışlar; sonucunda orta ve ciddi OSAS'de hastalarda SAA ile ters orantılı olarak HF'de azalma olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak denebilir ki aterosklerozda rol alan inflamatuvar hadiseler bir şekilde kalbin otonom sinir sistemini özellikle sempatik aktiviteyi etkileyip KHD'de azalmaya sebep olmaktadır ve yine herhangi bir kalp dairesi nedeniyle artan inflamatuvar olaylar KHD'de etki ederek ileri dönemlerde kardiyak olaylara ve ani kardiyak ölüme kadar varabilen sonuçlara neden olabilir; ancak bunu tam olarak söyleyebilmek için bu yönde yapılacak ileri çalınmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Libby P, Bonow R.O, Zipes D.P, Mann D.L. Braunwald's Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. Philadelphia;Saunders. 2008. 985-1001.
2. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. Am J Cardiol 1993;71:9-14.
3. Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation J Pathol 1997;181:93-9.
4. Xu QB Oberhuber G, Grunschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: Cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. Clin Immunol Immunopathol 1990;56:344-59.
5. Galle J, Quaschning T, Seibold S, et al. Endothelial dysfunction and inflammation what is the link? Kidney Int Suppl 2003;84:45-9.
6. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD de Almeida JR, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation 2003;108:1917-23.
7. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-III and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem 2002; 277:49982-8.
8. Yoshida H, Konratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. Biochem J 1998;334:9-13.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868-874.
10. Porreca E, DiFebbo C, Reale M, et al. Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cells. J Vasc Res 1997;34:58-65.
11. an M. Ya amın gizli gücü endotel ve sistemlerimiz. Birinci baskı 2005;107-12.
12. Kültürsay H. Koroner arter hastaları, primer ve sekonder koruma. Birinci baskı 2001;31-66.
13. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz S, et al. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease in the United States. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, Roberts R (eds). Hurst's the heart. 9th edition. New York: McGraw Hill; 1998. 3.
14. Vaccrino V, Krumholz HM, Berkman LF, et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Circulation 1995;91:1861-71
15. Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, In: Zipes DP, Libby P, Bonow R (eds). Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2005. 1281-1243

16. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi: Klinik kardiyoloj. Erol Ç (editör). 1. baskı. Ankara: Nobel yayınevi; 2004. 1-21.
17. Pyorala K, De Backer G, Roham I, et al. On behalf of the task force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendation of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Ur Heart J.* 1994;15: 1300-3.
18. Castelli Wp, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-8.
19. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Mortality rates after 10 years for participants of the Multiple Risk Factors Intervention Trial; findings related to the prior hypotheses of the trial. *Circulation* 1990;82:1616-28.
20. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The munster heart study (PROCAM): Results of follow up at 8 years. *Eur Heart J*,1998;19 (suppl A): A2-11.
21. WHO (World Health Organization Collaborative Study Group): European Collaborative Trial of the Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease. Final report on the six years results. *Lancet* 1986;I: 869-72.
22. Leren P. The Oslo Diet-Heart Study. *Circulation* 1970 ;42:935-42.
23. Parish S, Collins R. Peonel cigarette smoking for yields and nonfatal MI 10000 cases and 32600 controls in UK. *Br Med J* 1995;311:471-7.
24. Roserberg C, Palmar JR, Shopinos. Decline in the risk of MI among woman who stop smoking *N Eng J Med* 1990; 322:213-7.
25. Executive Summary of the third report of the ational Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) *JAMA* 2001;285: 2486-2497
26. çli A, Gök H, Altunkeser BB, ve ark. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk ön belirleyicisi olarak %geli insülin rezistans indeksi (G R )+ nin de erlendirilmesi. *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2002; 3:194-201.
27. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, ve ark. Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein (a) da 2m<sup>2</sup> ve ba 2nt2lar<sup>2</sup> zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ili kili gözlemi. *Türk Kardiyoloji Dern Ar* 2004;32:82-90.
28. Emerk K. Endotel fonksiyonlar<sup>2</sup> ve hiperhomosisteinemi: ADMAqın etkisi. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (Proceeding Book) stanbul.* 2004. 45-9.
29. Barter P, Kastelei J, Nunn A. et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003;168:195-211.
30. Ridker PM, Rifai N, Rose R et al. Comporison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.

31. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, et al. The Turkish lipid problem low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002;1: 1-12.
32. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocystein concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21:572-6.
33. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994: 106:9-19.
34. Blan AD, Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1992; 94:89-91.
35. Schaefer EJ, Laman-Fava S, Cohns D, et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid research clinics coronary primary prevention trial. *JAMA* 1994: 271: 999-1003.
36. Ridker PM, Hennekens CH and Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-9.
37. Boston AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276:544-8.
38. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl A): 21-3.
39. Krobot K, Hens HW, Cremer P, et al. Determinants of plasma fibrinogen relation to body weight , waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Result from the second M= N KA Augsburg Survey 1989-1990. *Arteriosclero Thromb* 1992; 12: 780-8.
40. Datevell A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association Between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women . results from the Goteborg MON CA survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994; vol:4. 369-74.
41. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response. In: Mackowiak PA (ed). *Fever, Basic Mechanisms and management*. 2nd edition. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1997. 165-76.
42. Rider PM, Rifai N, Pfeiffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of c-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
43. Thompson SB. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group, *N Eng J Med* 1994;332:635-41.
44. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The Prognostic value of CRP and Serum Amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331: 417-24.
45. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, et al. Serum CRP concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow up in patients under thrombolytic treatment. *Eur heart J*, 1996;17: 1345-9.

46. Kuller LH. Relationship of CRP and Coronary Heart Disease in the MRFIT Nested Case-Control Study. *Am J. Epidemiol* 1996;144: 537-47.
47. Habif S. nflatuar yan?tta akut faz proteinleri. *zmir Atatürk E itim Hastanesi T?p Dergisi* 2005;43: 55-65.
48. Alber MA, Glynn RJ, Buring J, et al. C-Reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am.J.Cardiol.* 2004;93:1238-42.
49. Marhaug G, Dawton SB. Serum amyloid A: An acute-phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres's Clinical Rheumatology* 1994;8:545-66
50. Uhlar CM, whithead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999;265:501-23.
51. Xu L, Badolato R, Murphy J, et al. A novel biologic function of serum amyloid A induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J. Immunol* 1995;155:1184-90.
52. Pussinen P.J, Malle E, Metso J. et al. Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)- mediated HDL conversion. *Atherosclerosis* 2001; 155:297-305.
53. Banka CL, Yuan T, de Beer MC, et al. Serum amyloid A (SAA): Influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995;36:1058-65.
54. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid a changes high dencity lipoproteins cellular affinity. *Lab Invest* 1992;66:778-85
55. Chait A, Han CY, Oram JF, et al. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins, markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46: 389-403.
56. Kantush A, Hagman MJ. Functionally defective high-dencity lipoprotein: A new thrapeutic target a the crossroads of dislipidemia, inflammation and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
57. Navab M, Ananthoromaiah GM, Reddy ST, et al. Mechanisims of disease; proatherogenic HDL: an evolving field. *Not Clin Pract Endocrinal Metab* 2006; 2: 504-11.
58. Gobay C. Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses of inflammation. *N. Engl. J Med* 1999. 340:448-54.
59. Malle E, De Bear FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: A prominant acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-35.
60. Poole S, Walker D, Rose E, et al. The first international standard for serum amyloid A protein (SAA) Evaluation in an international collabrative study. *J Immunol Methods* 1998.214:1-10.
61. Patel H, Fellowes R, Coode S, et al. Human serum amyloid A has cytokine like properties. *Second J Immunol* 1998;48:410-8.
62. Pregiado PL, Cahalon L, Hershowriz R, et al. Serum amyloid A complexed with extracellular matrix induces the secretion of tumor necrosis factor-a by human T-lymphocytes. *Lett Peptide Sci* 1998;5:349-55.

63. Shainkin KR, Berly G, Zimlichman S, et al. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF induced fever and hypothalamic PGE<sub>2</sub> in mice. *Scand J Immunol* 1991;34:179-83.
64. Hogart MB, Gallimore R, Savage P, et al. Acute phase proteins, c-reactive protein and serum amyloid A protein as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26:153-8.
65. Malik M. Heart rate variability; *Curr Opin Cardiol*. 1998;13:36-44.
66. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology: Heart rate variability-standards of measurement, Physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
67. Corr PB, Yamada KA, Witkowsky FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber F, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, eds. 1th edition. *The Heart and Cardiovascular System*. New York; Raven Press, 1986:1343-403
68. Schwartz P.J, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I, eds. 5 th edition. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, Philadelphia: W.B. Saunders, 1990;330-43
69. Kleiger RE, Miller IP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *AM J Cardiol* 1987;59:256-62.
70. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability; technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70:955-64.
71. Casolo CC, Stroder P, signorini C. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-9.
72. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients base on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram, *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
73. Edretti RF, Colomb E, Sarzi Braga S, et al. Effect of thrombolysis on heart rate variability and life-threatening ventricular arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:19-26.
74. Hermosillo AG, Dorado M, Casonova IM, et al. Influence of infarct-related artery patency of the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:695-706.
75. Bigger JT, Fleiss IL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643-9.
76. Buchanan LM, Cowan M, Burr R, et al. Measurement of recovery from myocardial infarction using heart rate variability and psychological outcomes. *Nurs Res* 1993;42:74-8.

77. Falen EL, Kamath MV, Ghista DN, et al. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:199-206.
78. Uberfuhr P, Fry AW, Ziegler S, et al. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:17-23.
79. Casolo GC, Stroder P, Sulla A, et al. Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995;16:360-7.
80. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:273-84.
81. Soejima K, Akaishi M, Meguro T, et al. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:32-8.
82. Lin JL, Chan HL, Du CC, et al. Long-term beta blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J* 1999;137:658-65.
83. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1073-7.
84. Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000;41:173-82.
85. Kerut EK, Mc Kinnie J, Giles TD. Modern evaluation of the hypertensive patient: autonomic tone in cardiovascular disease and the assessment of the heart rate variability. *Blood Press Monit* 1999;4 (Suppl 1):7-14.
86. Coumel P, Hermida JS, Wennerblom B, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J* 1991;12:412-22.
87. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, et al. Beta blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1992; 70:1028-34.
88. Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, et al. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:604-12.
89. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, et al. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:353-7.
90. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:655-61.
91. Kaufman EF, Bosner S, Bigger JT, et al. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993;72:95-9.



92. Bekheit S, Tangella M, El-Sakr A, et al. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:79-85.
93. Vardas PE, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. Effects of long-term digoxin therapy on heart variability baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:47-55.
94. Lewy WC, Cerqueira MD, Harp GD, et al: Effects of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 1998;82:1236-41.
95. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss *Am J Cardiol* 1999;83:1242-7.
96. Lipsitz LA, Mietus S, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope, *Circulation* 1990;81:1803-10.
97. Kuiz GA, Madoery C, Arnaldo F, et al. Frequency-domain analysis of heart rate variability during positive and negative head-up tilt test; importance of age. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:325-32.
98. Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry, *Psychother Psychosom* 1999;68:59-66.
99. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart rate variability. *Percept Mot skills* 2000;91:515-24.
100. Ferri R, Parino L, Smerieri A, et al: Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res* 2000;9:13-8.
101. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 199;39:1177-81.
102. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239. 43.
103. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in %active+coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168. 72.
104. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of Creactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417. 24.
105. Kuller LH. Relationship of CRP and Coronary Heart Disease in the Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537 47 (1996).
106. Koenig W. CRP, A Sensitive Marker for Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-aged Men. MONICA-Augsburg Cohort Study. *Circulation* 1999; 99:237-42.
107. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973. 99.

108. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
109. Robert L. Bard, Melvyn Rubenfire, Kim Eagle, et al. Utility of C-Reactive Protein Measurement in Risk Stratification During Primary Cardiovascular Disease Prevention. *Am J Cardiol* 2005;95:1378-9.
110. Albert CM, Na J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
111. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic Significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007;115:1528-36.
112. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity c-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: The Japon NCV-Collaborative Inflammation cohort (JINIC) Study. *Atherosclerosis* 2009;207:272-6.
113. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363-70.
114. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 2006;260:377-87.
115. Madden KS. Catecholamines, sympathetic nerves and immunity. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, eds. *Psychoneuroimmunology*, 3rd ed. New York: Academic Press, 2001; 197-216.
116. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M et al. Vagus nerve stimulation Attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-62.
117. Miyozoki T, Zipes DP. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high potassium, low pH and adenosine. Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Cir Res* 1990;66:289-301.
118. Cerati D, Schwartz PJ. Single cardiac vagal fiber activity, acute Myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Cir Res* 1991;69: 1389-401.
119. Lombardi F, Verrier RL, Lown B. Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamic and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1983;105:858-965.
120. Mihiji AJ, Thomas MD. Activation of cardiac sympathetic afferents during Coronary occlusion. Evidence for reflex activation of sympathetic nervous system during transluminal myocardial ischemia in the dog. *Circulation* 1991; 84: 357-67.
121. Pozzati A, Pancaldi LG, Pinelli G, et al. Transient sympathovagal imbalance triggers ischemic sudden death in patients undergoing

- electrocardiographic holter monitoring. *J. Am Col Cardiol* 1996;27:847-52.
122. Mc Conce AJ, Yhompson PA, Forfor JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur heart J* 1993;14:751-7.
  123. Inazumi T, Shimizu H, Mire T, et al. Changes in autonomic nervous Activity prior to sptaneous coronary spasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J* 2000;64:197-201.
  124. Lanza CA, Pedrett P, Rebuzzi AG, et al. Usefulnes of the addition of heart rate variability to holter monitoring in predicting in hospital cerdiac events in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:263-7.
  125. Forsland L, Björkender I, Ericson M, et al. Prognostic implications of autonomic function assessed analyses of cathecolamines and heart rate variability in stable angina pectoris . *heart* 2002;87:415-22.
  126. Kö ü A, Sa kan D, Dursun . ve ark. Yava koroner ak<sup>2</sup>ml<sup>2</sup> hastalarda Kalp h<sup>2</sup>z<sup>2</sup> de i kenli i ve QT dispersiyonu. *Türk Kardiyoloji Dern Ar* 2004;32:10-15
  127. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of fruquency domain measures of heart rate variability in healty subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;90:121-6.
  128. Sloan PR, McCreath H, Tracy KJ, et al. R-R interval variability is ²nversely related to inflammatory markers: The CARD A study. *Mol Med* 2007;13:178-84.
  129. Janszky I, Ericson M, Leknder M, et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421. 8.
  130. Madsen T, Christensen JH, Toft E. C-Reactive Protein Is Associated with Heart Rate Variability. *A.N.E.* 2007;12:216. 22.
  131. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 294. 300.
  132. Malave HA, Taylor AA, Nattama J et al. Circulating levels of tumor Necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability: a study in patients with mild-to-moderate heart failure. *Chest* 2003;123:716-24.
  133. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case. control study. *Circulation* 2002; 106: 2659. 65.
  134. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50: 249. 61.
  135. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164. 71.
  136. Lewis KE, Kirk EA, McDonald TO, et al. Increase in serum amyloid a evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice. *Circulation* 2004;110: 540. 5.

137. Guo-liang C, Li-wei L, Shuang X, et al. High-density lipoprotein associated factors apoA-I and serum amyloid A in Chinese non-diabetic patients with coronary heart disease. *Chin Med J* 2010;123:658-63.
138. Johnson B.D, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery Disease and cardiovascular outcome in women's ischemia syndrome Evaluation (WISE) *Circulation* 2004;109:726-32.
139. Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J* 2007;71:186-90.
140. Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y, et al. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:349. 56.
141. Kuromato E, Kinami S, Ishida Y, et al. Continuous positive nasal airway pressure decreases levels of serum amyloid A and improves autonomic function in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Cardiol* 2009;135:338-45.

## EKLER

### EK-1: Kısaltmalar

ABD: Amerika Birle ik Devletleri  
ACE: Anjiyotensin dönü türücü enzim  
Ach: Asetilkolin  
AHA: Amerika Kalp Cemiyeti  
AMI: Akut miyokard infarktüsü  
Apo-A1: Apolipoprotein A1  
A-SAA: Aku faz serum amiloid A  
AT II: Anjiyotensin 2  
BNP: Brain natriüretik peptid  
cAMP: siklik adenzin monofosfat  
CD 4-8: Farklılaşma gurubu 4, 8  
CDC: Amerikan hastalık kontrol merkezi  
CKMB: Kreatin fosfokinaz miyokarda ba lı salınım  
CRP: Hücresel reaktif protein  
C-SAA: Yapısal serum amiloid A  
DM: Diyabetes mellitus  
ESC: Avrupa Kardiyoloji Birli i  
EKG: Elektrokardiyografi  
HDL: Yüksek yo unluklu lipoprotein  
HF: Yüksek frekans bandı  
HsCRP: Yüksek sensitiviteli hücresel reaktif protein  
IL: İnterlökin  
KAH: Koroner arter hastalığı  
kD: kilo dalton  
KHD: Kalp hastalığına bağlı kalp hastalığı  
KVH: Kardiyovasküler hastalıklar  
LDL: Düşük yo unluklu lipoprotein

LF: Düşük frekans bandı

Lp(a): Lipoprotein (a)

MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1

MI: Miyokard infarktüsü

MF: Orta frekans bandı

M-CSF: Monosit koloni stimulan faktör

NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology

NN: Holter kaydında iki normal aradaki interval

NN50: Aralarda 50ms'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

OSAS: Tıbbi uyku apne sendromu

PKG: Perkütan koroner girişim

PNL: Polimorfonükleer lökosit

PNN50: NN50 sayısının tüm NN sayısına bölümü

RMSSD: Ardışık NN aralıklarındaki farkların karelerinin toplamının karekökü

SAA: Serum amiloid A

SA: Sinoatriyal

SDANN: 5 dakikalık holter kayıtlarında ortalama NN intervallerinin standart sapması

SDNN: NN intervallerinin standart sapması

SR-A: A gurubu çöpçü reseptör

TG: Trigliserid

TK: total kolesterol

TKD: Türk Kardiyoloji Derneği

TNF: Tümör nekrozis faktör

ULF: Ultra düşük frekans bandı

VCAM-1: Damarsal hücre adezyon molekülü-1

VK : Vücut kitle indeksi

VLF: çok düşük frekans bandı

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimimde katkıları olan de erli hocaları; ba ta tezdan manım Prof. Dr. Ali Aydınlar olmak üzere, Prof. Dr. E. Kumbay, Prof. Dr. A.R.Kazazolu, Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. S. Güllülü, Doç. Dr. . Baran, Doç. Dr. B. Özdemir, Yrd. Doç. Dr. A. A. Kaderli ve Yrd. Doç. Dr. T. entürk, ç Hastalıkları e itimime katkıda bulunan de erli ç Hastalıkları AD. Ö retim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık e itimim boyunca birçok paylaşımda bulundu um Kardiyoloji AD. hemire ve personeline, son olarak da tüm e itim hayatım boyunca yanımda olan ve deste ini esirgemeyen aileme te ekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇM

15 Mart 1981 tarihinde Trabzon'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Trabzon 24 Nispeti İlkokulu'nda ve ortaokul öğrenimimi Trabzon Cumhuriyet Ortaokulunda tamamladım. 1999 yılında Trabzon Fatih Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. Tıp Fakültesinden 2005 yılında derece ile mezun oldum. Eylül 2005'te Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünü kazandım. Kasım 2005'te uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.